



МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА
КАТЕДРА „ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ”
УНС „ГАСТРОЕНТЕРОЛОГИЯ, ХЕПАТОЛОГИЯ И ХРАНЕНЕ”

СЪВРЕМЕННИ КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ НА ИНФЕКЦИЯТА С HELICOBACTER PYLORI

д-р Миглена Славчева Стамболийска

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

Научна специалност: „Гастроентерология”

Научен ръководител:

Проф. д-р Искрен Коцев, д.м.н.

Рецензенти:

Проф. д-р Симеон Стойнов, д.м.н.

Доц. д-р Иванка Маринова, д.м.

Варна, 2014 г.

Дисертационният труд е разработен в обем от 224 страници, в т.ч. 62 фигури, 22 таблици, 233 литературни източника, от които 11 на кирилица и 223 на латиница. Приложенията представляват 25 страници.

Публичната защитата на дисертационния труд ще се състои на 03.07.2014 г. от 13.30 часа в аудитория „Проф. Владимир Иванов” на МБАЛ „Св. Марина” ЕАД - Варна. Материалите по защитата са на разположение на интересувашите се в отдел “Научна дейност и кариерно развитие” в Медицински университет – Варна.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	4
1. ВЪВЕДЕНИЕ	5
2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО	6
3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ	7
3.1. Характеристика на изследваните пациенти	7
3.2. Методи използвани в проучването	9
3.3. Приложени методи за ерадикация на НР инфекция	12
3.4. Статистически методи	16
4. РЕЗУЛТАТИ	17
4.1. Резултати по първа задача	17
4.2. Резултати по втора задача	30
4.3. Изпълнение по трета задача	35
4.4. Изпълнение по четвърта задача	38
4.5. Изпълнение по пета задача	48
4.6. Резултати по шеста задача	50
4.7. Изпълнение по седма задача	53
4.8. Изпълнение на осма задача	55
4.9. Изпълнение на девета задача	56
5. ОБСЪЖДАНЕ	60
6. ИЗВОДИ	72

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

на български език

АБ – антибиотици, антибиотична
АГ – антиген
Амо – Амоксицилин
АТ - антитяло
БУТ – бърз уреазен тест
Втори – 2^{-ри}
ГДС – горно диспептичен синдром
ГЕРБ – гастроэзофагеална рефлуксна болест
ГИТ – гастроинтестинален тракт
ГГИТ – горен гастроинтестинален тракт
ДНК – дезоксирибонуклеинова киселина
ДЯ – дуоденална язва
ЖДА – желязодефицитна анемия
ИПП – инхибитор на протонна помпа
ИМП – интестинална метаплазия
Кла – кларитромицин
Лево – Левофлоксацин
Метро – Метронидазол
мг. – милиграми
НСПВС – нестероидни
противовъзпалителни средства
НЯД – неязвена диспепсия
ОПЛ – общопрактикуващ лекар
ОПС – отрицателна предиктивна стойност
ОР – относителен риск

ППС – положителна предиктивна стойност
Първи – 1^{-ви}
СЗО – световна здравна организация
СР – стомашен рак
СТТ – стандартна тройна терапия
СЯ – стомашна язва
ФГС – фиброгастроскопия
ФД – функционална диспепсия
ХАГ – хроничен атрофичен гастрит
ХГ – хроничен гастрит
(-) – отрицателен
(+) – положителен

на английски език

IgG – Immunoglobulin G
ITT – intention to treat
NBI – narrow band imaging
MALT – mucosa associated lymphoid tissue
PG - pepsinogen
PP – per protocol
HP – Helicobacter pylori, H. pylori
PCR – polimerase chain reaction
UBT – urea breath test
Vit B12 – vitamin B12

1.ВЪВЕДЕНИЕ

Инфекцията с *Helicobacter pylori* (HP) е най-честата инфекция при човека. Тя е масово разпространена и засяга 50% от човечеството и е причина за възникване на заболяемост не само в гастродуоденалната област, но и в по-отдалечени органи и системи. Хеликобактер пилорният бактерий има генетично обусловена морбидност и се явява етиопатогенетичен фактор за развитие на острия и хроничния гастрит, атрофичния гастрит с и без интестинална метаплазия, стомашна язва, дуоденална язва, MALT-лимфом и стомашния карцином. Връзката между инфекцията с HP и стомашния рак е доказана. През 1994 год. *Helicobacter pylori* бактерий е признат за карциноген от 1-ви клас. В този смисъл успешното лечение на инфекцията с HP се явява основна опция за превенция на стомашния рак. Ето защо всички наши усилия, са насочени към ранна и сигурна диагностика на инфекцията с HP и асоциираната значима гастродуоденална патология, както и адекватно успешно лечение.

Вече 30 години от откриването на инфекцията с този бактерий, въпросите, относно диагностиката и най-вече лечението и профилактиката са предизвикателство за клинициста и гастроентеролога. Не случайно тази инфекция се определя като социално- значима, водеща до социално-значими заболявания. Затова едно задълбочено проучване е оправдано, тъй като то поставя много въпроси: Сигурна ли е диагностиката на инфекцията, въз основа на един метод, или са необходими повече от един и кои да бъдат те? Кой е най-сигурният метод за мониториране на инфекцията? Каква е диагностичната стойност на новите молекулярни методи? Има ли своя клинична картина HP инфекцията? Каква е честотата на инфекцията с HP свързана с горнодиспептичния синдром? С кои рискови фактори корелира инфекцията? Има ли място културелното изследване в диагностиката на инфекцията? Оправдано ли е прилагането на персонализирана, съобразена с антибиотичното тестване таргетна терапия? Е ли персонализираната терапия по-успешна, по-ефективна и икономически рентабилна? Какви са причините за неуспешното лечение? Висока ли е резистентността към Кларитромицин – ключов антибиотик в терапевтичните режими? Трябва ли да предписваме стандартна тройна терапия? Какви са резултатите от новите терапии: секвенциална, хибридна и алтернативни варианти? Имат ли място пробиотиците и кои в лечебните комбинации? Може ли да се разчита на монотерапия с пробиотик? Как да се реагира стратегията за превенция на стомашния рак при рисковите пациенти с HP

инфекция? Инфекцията с НР като социално-значима болест, оказва ли влияние върху качеството на живот на пациентите преди и след лечение? Всички тези въпроси и много други, не са напълно изяснени и съществуват различни мнения и противоречиви данни.

Имайки предвид противоречивото състояние на проблемния кръг от въпроси, ние си поставихме за цел да проведем настоящото комплексно проучване върху по-нататъшното оптимизиране на диагностиката и лечението на инфекцията с *H. pylori* и на свързаните с нея гастродуоденални заболявания и този начин да дадем отговор на някои от откритите въпроси.

2. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ПРОУЧВАНЕТО

Целта на настоящия дисертационен труд е: да се установи разпространението, клиничко-диагностични особености и терапевтични възможности при пациенти инфектирани с *HELICOBACTER PYLORI*.

За постигане на тази цел ние си поставихме за разрешаване следните основни задачи:

- 1. Да се проучи клиничната характеристика на болните с НР инфекция и асоциирана гастродуоденална патология през последните пет години, хоспитализирани в клиниката.**
- 2. Да се установи диагностичната стойност и точност на съвременните методи за доказване на НР инфекцията: микробиологично изследване, полимеразно верижна реакция в биоптат и в други биологични материали и дихателен тест.**
- 3. Да се установи антибиотичната чувствителност и резистентност сред следните групи пациенти с НР инфекция: нелекувани и неуспешно лекувани.**
- 4. Да се оцени ефективността на новите терапевтични режими при пациенти с НР инфекция и се предложи подход за избор на ерадикационна терапия.**
- 5. Да се проучи характеристиката на персистиращите форми на хроничната НР инфекция и се разработи диагностично-терапевтичен алгоритъм.**
- 6. Да се разработи диагностично-лечебен алгоритъм при пациентите с ГДС, съмнителни за НР инфекция.**
- 7. Да се проучи индивидуалното качество на живот на пациентите с НР инфекция преди и след ерадикационно лечение.**
- 8. Да се създаде регистър с наблюдение на рисковите пациенти с НР инфекция и асоциирана значима гастродуоденална патология към Клиниката по Гастроентерология при УМБАЛ “Св. Марина”, Варна.**

9. Да се изработи и предложи подход за скрининг, диагностика, лечение, наблюдение и профилактика на рисковите пациенти с НР инфекция с оглед превенция на стомашния рак.

3. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

3.1. Характеристика на изследваните пациенти

За постигане целите на настоящия труд бяха изследвани 724 пациента. От тях 683 с доказана инфекция с *H.pylori*. Общо 513 са включени в основното клинично проучване и 170 са включени в допълнителни групи за ерадикационно лечение. За контролна група са приети 41 пациента, които са НР негативни с бенигна гастродуоденална патология.

За периода 01.01.2008 г. до 31.12.2012 г. са извършени 3 433 фиброгастродуоденоскопии. Взета е биопсия за БУТ при 2 650 пациента, от тях при 855 се доказва НР инфекция, 555 са НР позитивните пациенти с бенигна гастродуоденална патология (табл. 1.)

Табл.1 Фиброгастродуоденоскопии и БУТ-диагностика на НР(+) пациенти с бенигна гастродуоденална патология за периода 2008-2012г.

година	ФГС	БУТ	НР+	НР+ с бен. гастрод. патология
	n=	n=	n=	n=
2008	640	516	161	102
2009	722	604	180	112
2010	638	531	176	110
2011	690	483	156	114
2012	743	516	182	117
ОБЩО:	3433	2650	855	555

В настоящата работа представяме клинично проучване за периода 2008-2012 г. с участието на 513 пациента (най-младия на 18 год. и най-възрастния на 89 год.), включвани последователно по следния начин:

2008 г. – 60 пациента

2009 г. - 112 пациента

2010 г. - 110 пациента

2011 г. - 114 пациента

2012 г. - 117 пациента

На табл. 2 са представени направените фиброгастродуоденоскопии и проведени изследвания за диагностика на НР инфекция за периода 2008-2012 година, на пациентите участващи в проучването.

Табл. 2 Разпределение на изследванията за диагностика на НР инфекция.

година	ФГС - n=	БУТ n=	хисто n=	култ. n=	PCR НР в биоптат n=	НР фекален АГтест n=	UBT n=	PCR-НР в дентална плака n=	НР в слюнка уреазен тест n=
2008	60	60	60	4	60	60	-	18	-
2009	112	112	104	11	15	100	8	60	-
2010	110	110	100	10	4	96	10	29	-
2011	114	114	102	10	-	130	15	-	8
2012	117	117	109	27	-	129	60	-	27
Общо	513	513	475	62	79	515	93	107	35

*Забл. За 2008 г. са включени само пациентите с изследван PCR на НР в биоптат. Общата бройка изследвани НР позитивни пациенти е 102.

Критерии за включване в изследваната група: всички пациенти постъпили в клиниката в посочения период с горно диспептичен синдром и доказана НР инфекция, асоциирана с бенигна гастродуоденална патология. Няма ограничения за възраст и други демографски характеристики.

Критерии за изключване от изследваната група: В проучването не са включвани участници със следните състояния:

- злокачествена патология на горния гастроинтестинален тракт
- нарушения в съзнанието
- остри и подостри съдови инциденти

Всички пациентите са дали съгласие за провеждане на диагностични изследвания, проследяване и лечение.

3.2. Методи използвани в проучването

- Демографски данни и социално-икономическа информация за пациента, както и детайлна история на заболяването са събрани чрез анкетно проучване.
 - ✓ Анкетната карта клиничния фиш използвани за тази цел съдържа 45 въпроса структурирани в 6 групи.
 - ✓ Оценка на комплайанса на пациентите чрез структуриран въпросник със седем въпроси.
 - ✓ Оценка на качеството на живот на пациентите преди и след лечение. Използван е структуриран въпросник който включва 14 затворени въпроси с възможен един отговор от четири. Отговорите са скорирани, като е използвана 4 бална система (от 1 до 4 точки на всеки отговор). Минимален точков скор - 14 точки и се свързва с лошо качество на живот и максимален точков скор - 56, корелира с добро качество на живот.
 - ✓ Оценка на наличието на НР в устната кухина и промените в денталния статус и устната кухина, чрез въпросник от 10 въпроса и клиничен фиш.

3.2.1.Фиброгастродуоденоскопията (ФГС)

Фиброгастродуоденоскопията (ФГС) е основния инвазивен метод, с който бяха изследвани всички индицирани пациенти с водещ ГДС в проучването. Основна част от пациентите бяха изследвани с видеогастроскоп Olympus GIF Q140 и по-малка част с въведената Evis Exera видеоскопия, с гастроинтестинален видеоскоп GIFQ180, NBI изображения. ФГС изследване беше съчетано с вземане на материал (биоптат) за

инвазивна диагностика на инфекцията с НР както и за стандартна хистологична диагноза.

➤ Ендоскопска диагноза

При описание на ендоскопските промени сме се придържали към Сиднейската класификация на гастритите от 1990 г., както и подобрената през 1994 г. в Хюстън, която включва топографска, морфологична и етиологична диагноза на гастритите. Използвана е OLGA класификацията за стадиране на гастритите.

➤ Хистологична диагноза.

Направена е обработка на материалите и оцветяване с Х&Е за стандартна хистологична диагноза. Ползвана е морфологичната Сиднейска класификация на гастритите с отчитане на пет показателя:

- Присъствие на НР бактерии
- Локализация на хроничното възпаление
- Изразеност на възпалението в три степени – лека, средно тежка и тежка
- Наличие на атрофия в три степени - лека, средно тежка и тежка
- Наличие на интестинална метаплазия и/или дисплазия в три степени- лека, средно тежка и тежка.

3.2.2. Методи за инвазивна диагностика на НР инфекция

➤ Доказване на НР бактерии в хистологичен препарат.

Хистологично изследване е направено почти при всички пациенти и се ползва като основен инвазивен верифициращ метод. Технологичната подготовка включва оцветяване на препарата с Х&Е, след което допълнително оцветяване с 2% р-р на Гимза за откриване на НР бактерии. Степента на колонизация с НР е отчитана полуколичествено с използвана скала за отчитане колонизация с НР в три степени:

I степен (+) - малко на брой бактерии в единични ямки

II степен (++) - много на брой бактерии в единични ямки, или умерен брой бактерии в повече ямки

III степен (+++) - много на брой бактерии в много ямки

- Бърз уреазен тест
- Доказване на НР в биоптат чрез PCR

Основните принципи на ДНК анализа са: екстракция, амплификация, детекция, чрез електрофореза и фотоанализ.

- Микробиологична диагностика на НР инфекция. Културелно изследване

Биоптатите се хомогенизират и се поставят в Columbia кръвен агар – богати бази (овнешка кръв) на неселективни и селективни среди, Петритата се инкубират в микроаерофилни условия (Campy Pack, Gas kit) със съдържание: 5% кислород, 7.5% въглероден двуокис и 80% азотен двуокис при 35-37 °C. Приложен е модифициран дисково-дифузионен метод с отчитане на зони на запазен растеж и зони на подтискане на разстежа, т.е. резистентност.

3.2.3. Методи за неинвазивна диагностика на НР инфекция

- Фекален антигенен тест

Използван е Pylori K- SeT на фирмата Coris Bio Concept, Белгия. Това е *in vitro* бърз диагностичен тест за детекция на НР- бактерии във фекални проби. Използван е и друг бърз тест – SD Bioline H.Pylori-Ag за качествено откриване на НР антиген в човешки фекалии. Основен принцип на всички използвани фекални теста е имунохроматографския с прилагане на миши моноклонални антитела срещу НР.

- Серологично изследване за НР- антитела

Използван е IB2 International тест за откриване НР антитела с прилагане на НР IgG ELISA метод (RE56381). Това е имуноензимно изследване за качествено и количествено определяне на IgG- антитела срещу НР в човешки серум и плазма.

PCR диагностика за откриване на НР в други биологични материали (слюнка, дентална плака, фекалии)

- PCR изследване за доказване НР-DNA в дентална плака
- Метод за откриване на НР-бактерий в слюнка

Използван е One step H.Pylori Test Disk за доказване на НР уреaza в слюнка.

➤ Дихателен тест (UBT)

Дихателният тест с урея (UBT) е основен неинвазивен метод на избор за откриване на НР бактерии както и за мониториране на инфекцията, след проведена ерадикационна терапия. Той се приема за „златен стандарт” в диагностиката на инфекцията - Тестът е базиран върху уреазната активност на микроорганизма и способност да разгражда приетата урея с отделяне на CO_2 в издишания въздух.

3.3. Приложени методи за ерадикация на НР инфекция

Приложени са 10 различни терапевтични режима за лечение на инфекцията, разпределени съответно в 3 вида терапии.

Първа линия терапия, която включва:

- стандартна тройна терапия
- четворна Бисмут-съдържаща
- четворна без Бисмут-конкомитантна
- четворна секвенциална от 1-ви ред
- четворна хибридна, Левофлоксацин-базирана
- културелно-водена, АБ тествана тройна.

Втора линия терапия, включва:

- Четворна Бисмут-съдържаща
- Левофлоксацин-базирана секвенциална от 2-ри ред
- Културелно-водена, АБ тествана терапия

Трета линия терапия включва:

- Рифабутин-съдържаща терапия, спасителна тройна или четворна (Левофлоксацин –съдържаща)
- Културелно-водена, АБ тествана терапия - четворна

Режими, включващи пробиотик като адювантна терапия

- Секвенциална 1-ви ред с пробиотик
- ИПП + пробиотик (без антибиотик)

Приложени са ИПП от първа и втора генерация. Дозите на използваните ИПП в ерадикационните режими са съответно: за омепразола- 2 по 40 мг., за лансопразола - 2 по 30 мг. и за: езомепразол – 2 по 40 мг. Използвани са следните групи антибиотици:

- Амоксицилин (Аспамокс, Дуомокс и Амоксиклав), в доза – 2,0 дневно, 2 по 1,0,
- Кларитромицин (Клацид, Фромилид, Левкоклар), в доза - 1,0 дневно, 2 по 0,500.
- Азитромицин (Азакс, Азатрил, Азитрокс), в доза - 1,0 дневно, 2 по 0, 500,
- Метронидазол (Тинидазол), в доза – 1,0 дневно, 2 по 0,500,
- Левофлоксацин (Таваник, Лефлоркс, Левокса), в доза- 1,0 дневно, 2 по 0,500,
- Тетрациклин (Тетрациклин), в доза- 2,0 дневно, 4 по 0,500,
- Ципрофлоксацин (Ципрофлоксацин), в доза- 1,0 дневно, 2 по 0,500.
- Рифабутин (Тубоцин) в доза - 0,300 дневно, 2 по 0,150

В ерадикационните режими е използван и колоидален бисмут-натриев субцитрат (Де-нол) в доза-480 мг. дневно, 2 по 240 мг.

Приложен е и пробиотик – *Lactobacillus reuteri* (Bio Gaia и Progastrin).

1. Стандартна тройна терапия

СТТ е приложена в стандартни дози. Продължителност на режима - 10 дни и включва:

ИПП + Амоксицилин + Кларитромицин/

ИПП + Амоксицилин + Тинидазол- алтернативен вариант

ИПП + Кларитромицин + Тинидазол – при алергия към Амоксицилин

2. Четворна Бисмут-съдържаща терапия

Назначавана е като първа линия и втора линия терапия, както и при пациенти с алергия към пеницилин. Тази терапия е назначавана за 10 дни в стандартни дози, описани по-горе и включва:

ИПП + Де-нол/ + Тетрациклин + Тинидазол

3. Четворна конкомитантна без бисмут

Продължителност 10 дни в стандартна доза и включва

ИПП + Амоксицилин + Кларитромицин + Тинидазол

4. Секвенциална терапия от 1-ви ред

Тя е четворна, последователна, включва два последователни етапа от по 5 дни, в стандартни дози с продължителност - 10 дни

ИПП + Амоксицилин за първите 5 дни

ИПП + Кларитромицин + Тинидазол през следващите 5 дни.

5. Секвенциална терапия левофлуксацин- базирана от 2-ри ред

Тази терапия е най-често назначавана като втора линия терапия, след неуспешна първа терапия. Тя е четворна, последователна, в два етапа от по 5 дни в стандартни дози, продължителност 10 дни и включва:

ИПП + Амоксилин за първите 5 дни

ИПП + Левофлуксацин + Тинидазол за следващите 5 дни

6. Спасителна терапия – Рифабутин съдържаща

Тази терапия е трета линия терапия. Приложена е при пациенти с три неуспешни терапии, които не са пожелали антибиотично тествана терапия. Тя е тройна или четворна с продължителност - 10 дни в стандартни дози и включва:

ИПП + Тубоцин + Амоксицилин + (Левофлуксацин)

7. Културелно –водена, АБ тестувана терапия

Това е персонализирана терапия селектирана, според антибиограмата. Предписвана е във вариант - тройна или четворна.

8. Секвенциален ерадикационен режим с пробиотик - (Bio Gaia)

Към конвенционалния ерадикационен режим е прибавен пробиотик като адювантна терапия.

9. Хибридна терапия

Тази терапия е хибрид от последователно проведени двойна и четворна конкомитантни терапии. Тя е левофлорксацин–базирана. Продължителност на лечението - 14 дни в стандартни дози и включва:

ИПП + Амоксицилин за първите 7 дни

ИПП + Амоксицилин + Левофлорксацин + Тинидазол през следващите 7 дни

Предписвана е като първа линия терапия на пациенти със събрана информация за предварителна употреба на антибиотици.

Терапевтични режими проведени извън проучването

1.Езомепразол-базиран секвенциален режим и пробиотик (Bio Gaia)

Този режим е проведен при 104 пациента и включва:

Езомепразол (Нексиум) 2 по 40 мг. + Амоксицилин - 2 по 1000 мг. + Bio Gaia 2 по 1 табл. за 5 дни.

Езомепразол (Нексиум) 2 по 40 мг. + Кларитромицин - 2 по 500 мг. + Тинидазол - 2 по 500 мг. + + Bio Gaia 2 по 1 табл. за следващите 5 дни.

2. ИПП с пробиотик- Progastrin (без антибиотик) - е проведен при 55 пациента.

Това е контролирано двойно слъпо проучване за лечение на пациенти с доказана НР инфекция. Пациентите са разделени в 2 терапевтични групи със срок на лечение - 28 дни и режим, който включва:

1-гр. – Ulcoprol - 2 по 20 мг./дн. + 1 табл. Progastrin

2-гр. – Ulcoprol - 2 по 20 мг./дн. + 1 табл. Placebo

Пробиотикът - Progastrin е **Lactobacillus reuteri**, 1 табл. съдържа 2×10^8 CFU **L. reuteri**.

3.4. Статистически методи

Приложени са следните методи за статистически анализ:

1. Статистическа групировка на данните. Признаците са подредени в зависимост от вида си в категорийни, степенни и интервални статистически редове.

2. Описателни (дескриптивни) методи:

- Алтернативен анализ – представя структурното разпределение на качествените променливи
- Вариационен анализ - количествените променливи най-често са представени със средна величина и стандартно отклонение. В някои от случаите с цел по детайлно описание са представяни 10,50 и 90ти персентил.
- Графичен метод

3. Методи на статистическо оценяване

Определяни са 95% интервали на доверителност за средни величини и относителни дялове.

4. Методи за проверка на хипотези

При проверката на хипотези, нивото на значимост на нулевата хипотеза бе определяно според установената практика като $\alpha=0.05$. Приложени бяха следните методи:

- Параметричен метод: t-тест на Student; ANOVA
- Непараметрични методи: критерий χ^2 (хи-квадрат) на Пийърсън за анализ на категорийни признаци и анализ на Кендал

За въвеждане на данните и за изработване на фигурите и таблиците бе използван софтуерния продукт Excel for Microsoft Windows. За статистическите анализи бе използван статистическия пакет SPSS for Windows версия 12.0.1.

5. Оценка на приложените диагностични тестове включва определяне на: чувствителност, специфичност, положителна предсказваща стойност, отрицателна предсказваща стойност, цялостна ефективност.

6. Логистичен регресионен анализ, еднофакторен и мултифакторен за категорийни данни и анализ на променливи величини.

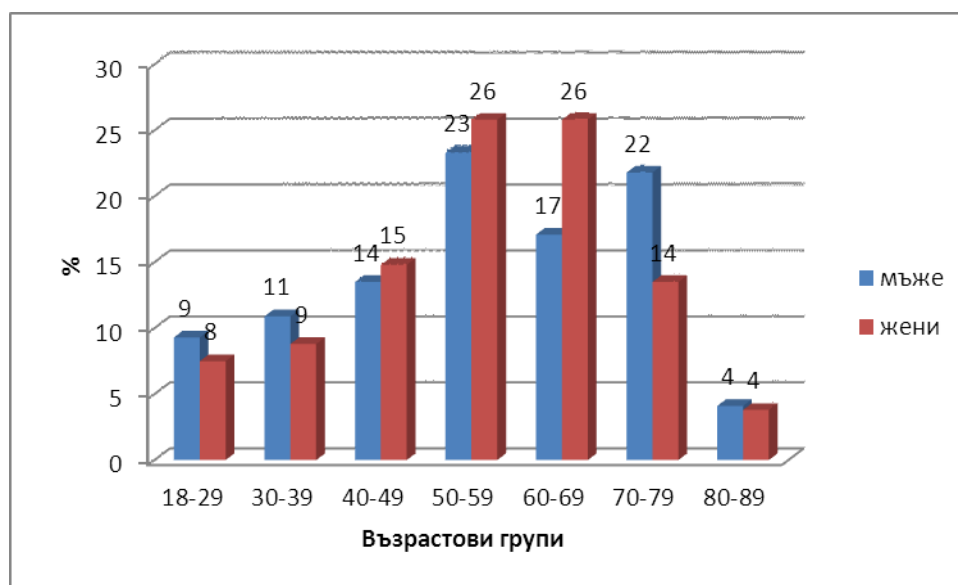
4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Резултати по първа задача:

Описание на изследваните лица. Демографска характеристика

Изследвани са 513 пациенти, от които 37,8% са мъже, а 62,2% жени, в съотношение 1:1,6 в полза на женския пол. Разпределението им по пол и възрастови групи е представено на фигура 1.

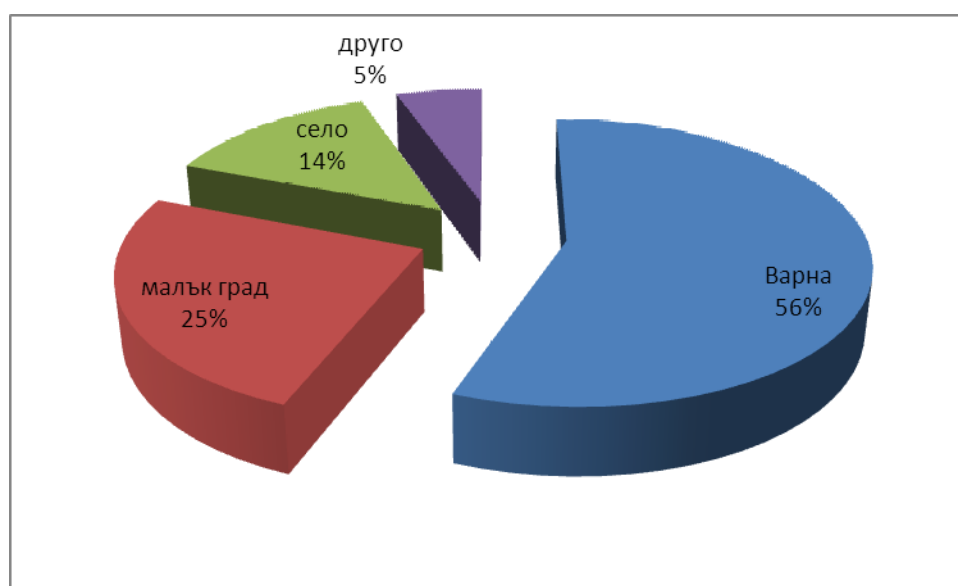
Фиг. 1. Разпределение на изследваните по пол и възраст.



Между мъжете и жените съществува статистически значима разлика по отношение на възрастта ($p=0,002$).

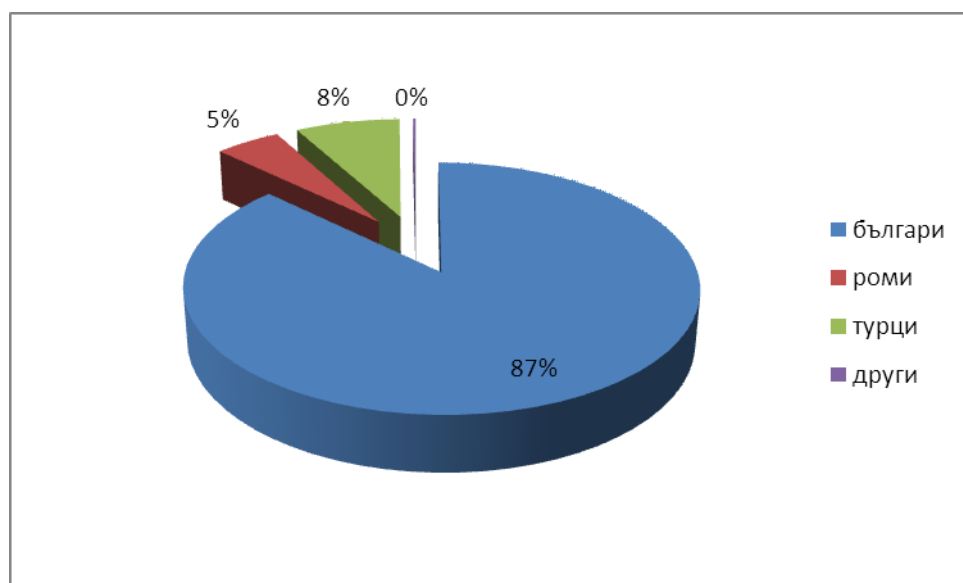
Участниците са представени по местоживеене на фигура 2. Една втора от пациентите живеят в големия град. Една четвърт от участниците живеят в малък град, в областта или град в Североизточния регион.

Фиг. 2. Структура на пациентите по местоживееене.



Разпределението по етническа принадлежност е представено на фигура 3. Установи се, че най-голямата част от извадката - 87% се определят като българи, следват турците и ромите.

Фиг. 3. Етническа структура на извадката.

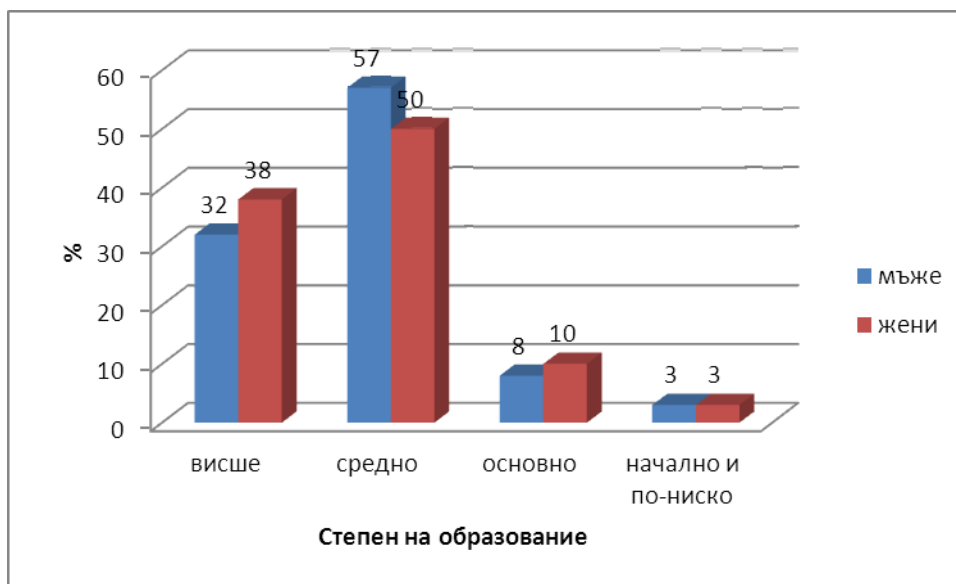


Карактеристика на пациентите по ниво на образование, семеен статус.

Преобладават хората със средно образование, следвани от тези с висше образование.

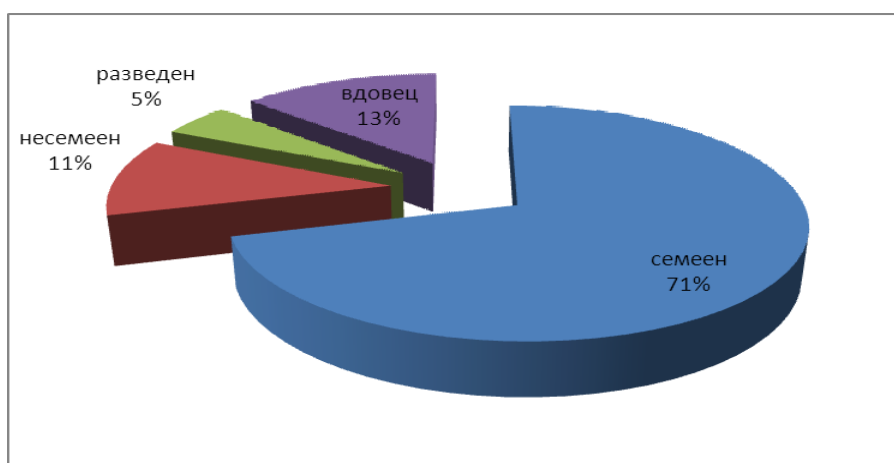
Не се установи разлика по отношение степента на образование между двата пола ($p=0,932$) – Фигура 4. Установи се статистически значима връзка между степента на образование и местоживеенето ($p=0,031$).

Фиг. 4. Разпределение на пациентите по пол и образование.



Установи се, че инфекцията е много по-честа сред семейните в 71% , като $\frac{1}{3}$ от тях са семейства с повече от три члена. Фигура 5.

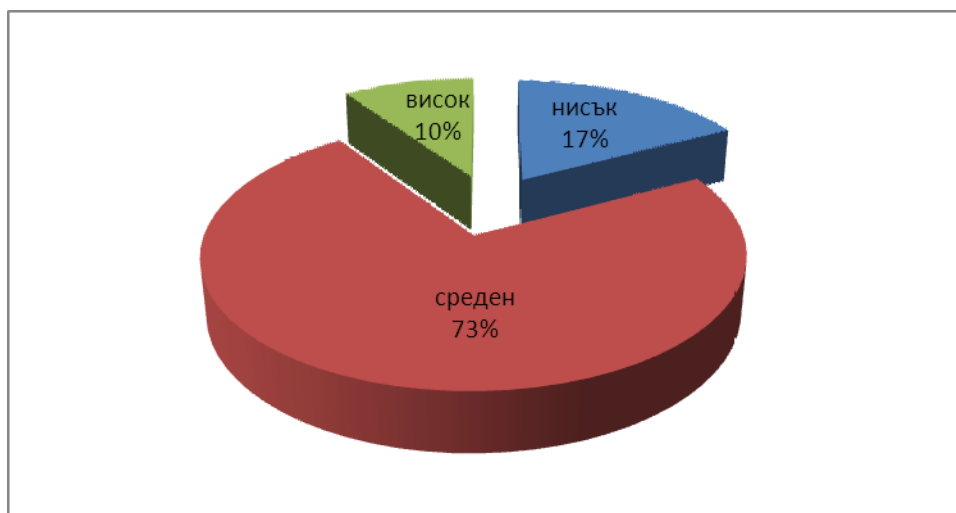
Фиг. 5. Структура по семейно положение.



Социално-икономическа характеристика на пациентите

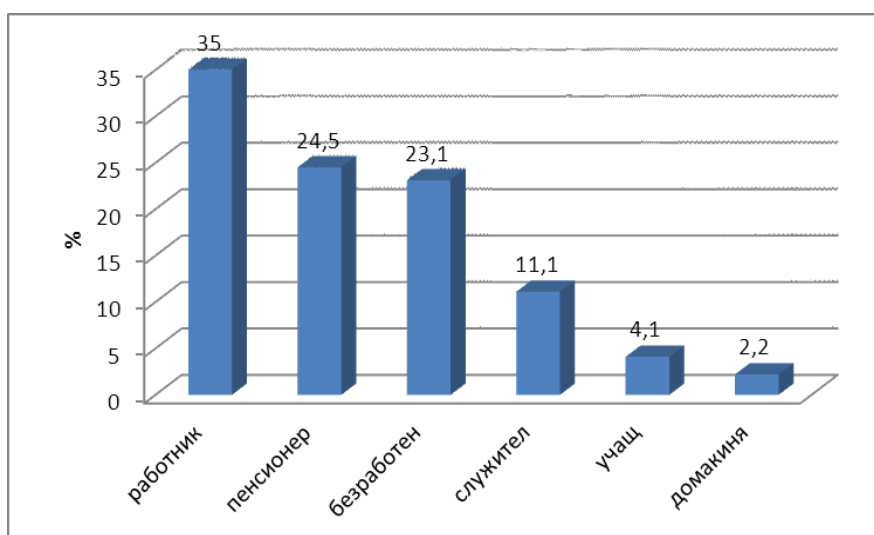
В нашето проучване преобладават пациентите със среден, следвани от тези с нисък социално-икономически статус, видно от фиг. 6.

Фиг. 6 Структура по социално икономически статус.



Това разпределение се обяснява с факта, че почти половината от пациентите в настоящото изследване са безработни и пенсионери – фиг. 7

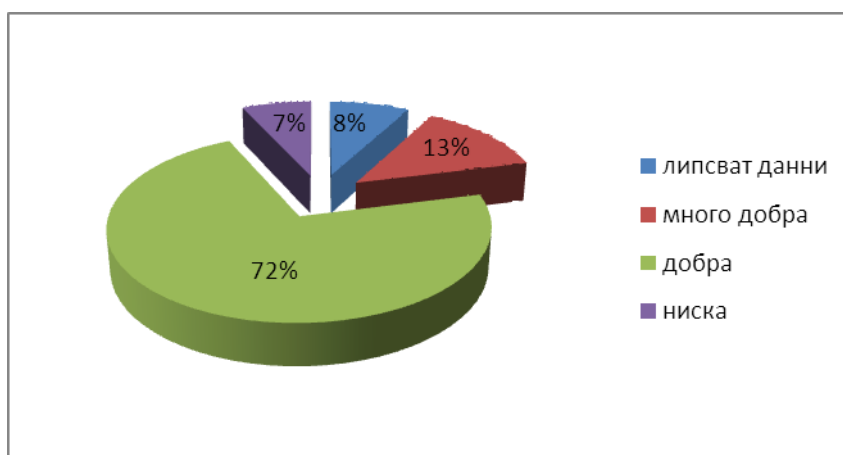
Фиг. 7 Разпределение по икономически статус.



Разпределение по хигиенен статус.

Две трети от анкетираните са с добра хигиена. Едва 13% са с много добра хигиена, за 8% липсват данни, а останалите са с незадоволителна.

Фиг.8 Разпределение по хигиенен статус



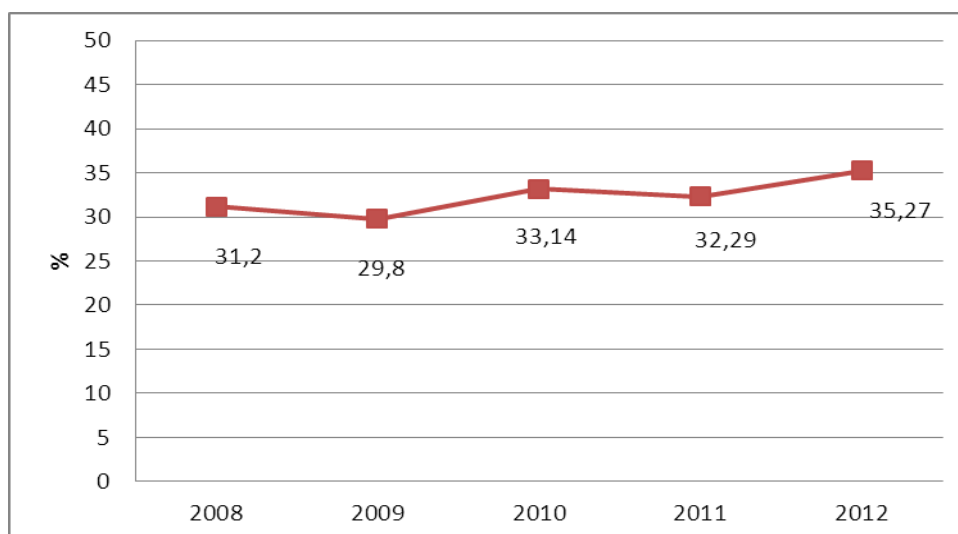
Обобщена демографска и социално – икономическа характеристика на изследваните пациенти с НР инфекция

- По-често у жените, съотношение жени:мъже - 1,6: 1
- Най-атакуваната възраст 50 – 79 години
- По-често сред градското население, големия град
- Среден икономически статус
- По-често сред семейните
- С добър хигиенен статус

Честота на НР инфекция

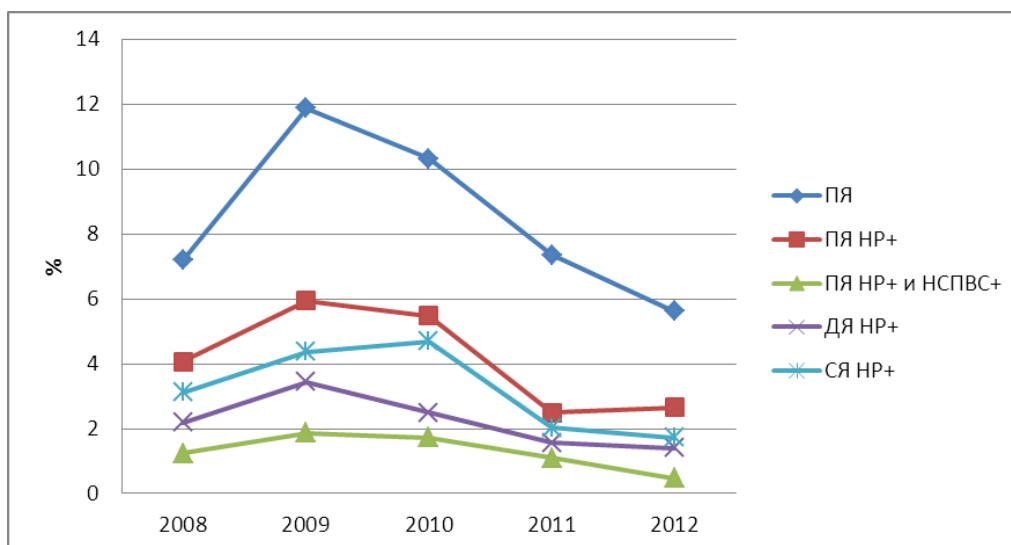
Честотата на НР инфекцията е представена на фиг. 9. Видно е, че осреднената честота на инфекцията с НР е 32.34% сред ендоскопираните пациенти, преминали през клиниката в последните 5 години.

Фиг. 9 Честота на НР инфекцията сред ендоскопираните пациенти.



На фиг. 10 е представено честотата на ПЯ, както и на ПЯ асоциирана с НР инфекция през последните 5 години.

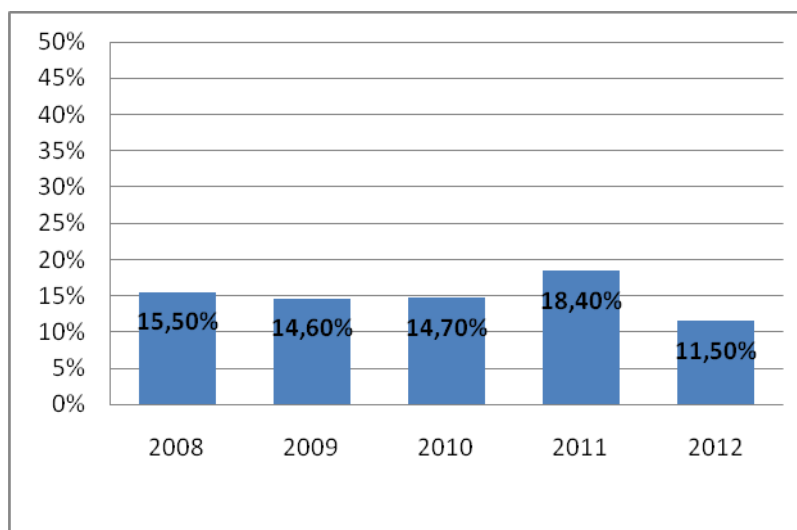
Фиг. 10. Честотата на ПЯ и ПЯ асоциирана с НР инфекция



При 271 случаи от всички ендоскопирани (17,8%) се установи ПЯ. При 214 от случаите се установи НР инфекция (79%). При 67 пациенти се установява ДЯ (50,75 %) и при 65 СЯ (49,2 %), почти в съотношение ДЯ : СЯ – 1:1.

Откриване на НР инфекция сред ендоскопираните пациенти с ГДС и бенигна гастродуоденална патология е представено на фиг.11. Осреднената честота е 15%.

Фиг. 11. Дял на НР инфекция у пациенти с ГДС и бенигна гастродуоденална патология.



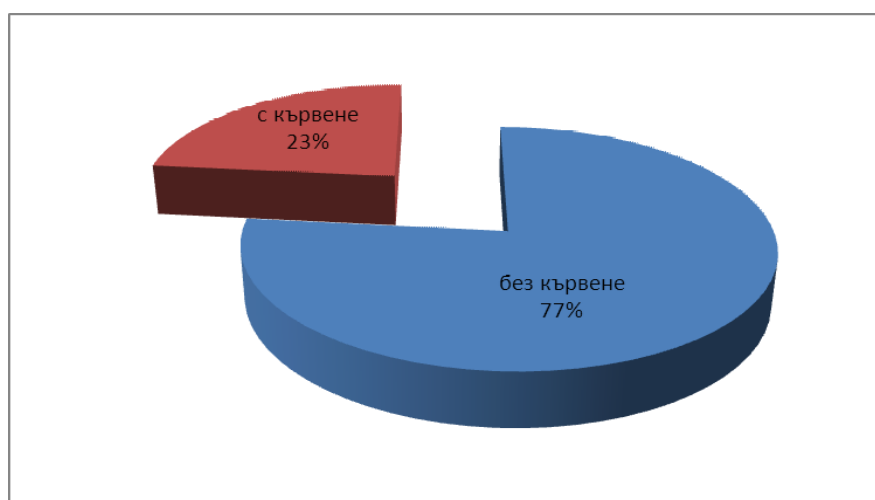
Характеристични особености на инфекцията

Поведенчески рискови фактори

По-голяма част от изследваните са непушачи – 68,5%, а 31,5% са пушачи. В съотношение 2:1. Аналогично 77,3% от респондентите съобщават, че не консумират алкохолни напитки. Само 20% от пациентите приемат НСПВС.

Видно е, че почти $\frac{1}{4}$ от пациентите с НР инфекция са имали епизод на кървене от ГИТ – Фиг. 12.

Фиг. 12. Структура според наличие на кървене от ГИТ



По-често са имали епизод на мелена и по-малко на хематемеза.

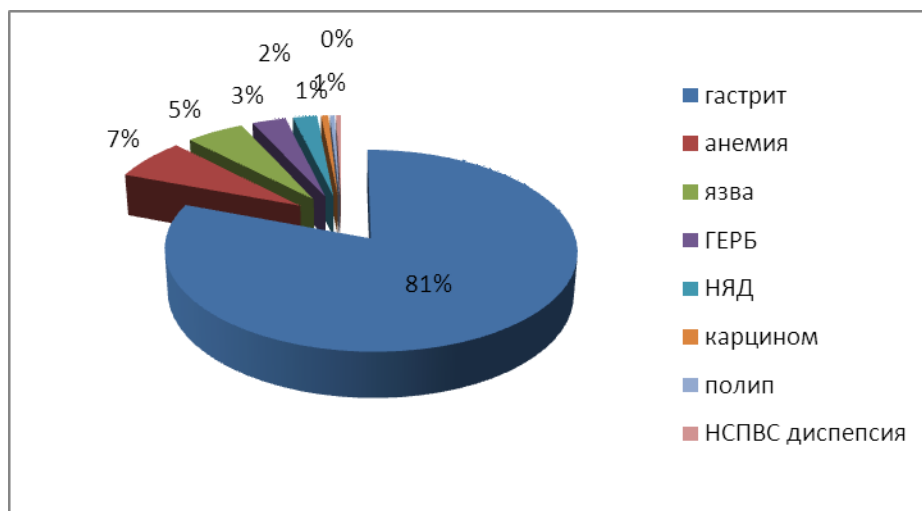
Кога, къде и от кого е установена за първи път инфекцията с НР?

При 71,8% инфекцията е установена в клиниката. Само 30 пациенти съобщават, че инфекцията е установена предварително от ОПЛ. В мнозинството от случаите НР инфекцията е открита от специалиста - гастроентеролог. При 67% от тях инфекцията е установена към момента на включване в проучването, а при останалите е открита в предходните години, при предходни хоспиализации.

Анамнеза за гастродуоденално заболяване.

Положителен отговор на този въпрос са дали 331/513 пациенти (64,5%). Най-голям дял от тях – 76,9 % са с анамнеза за гастрит, 5% за язва, 3% за рефлуксна болест и т.н., представено на фиг.13. 9% от пациентите са сподели за анемия.

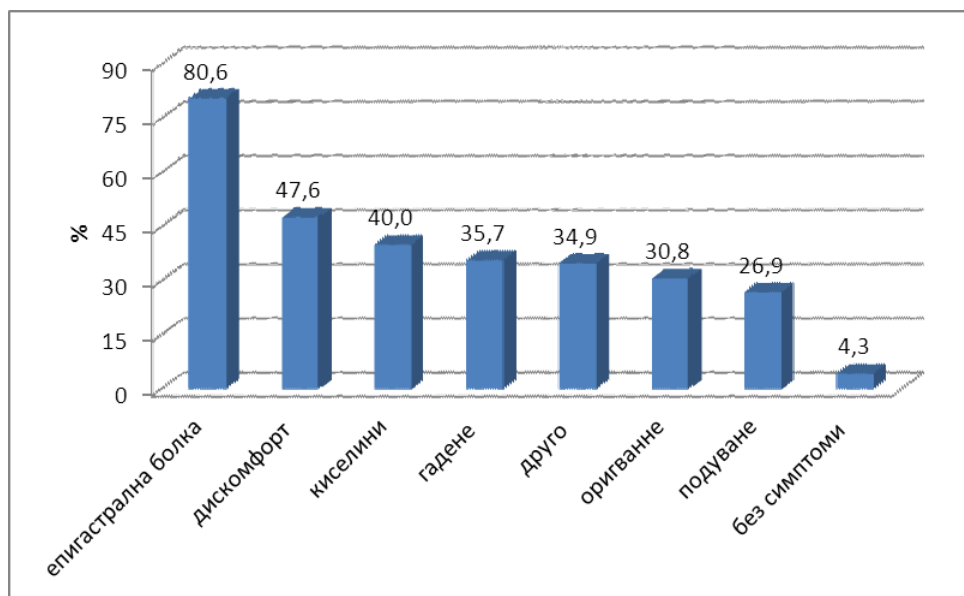
Фиг. 13. Разпределение по анамнеза за гастродуоденално заболяване.



Клинични симптоми

93,5% от пациентите съобщават различни клинични симптоми. Разпределение по клинични симптоми е представено на фиг.14.

Фиг. 14. Относителен дял на пациентите със съответна клинична симптоматика.

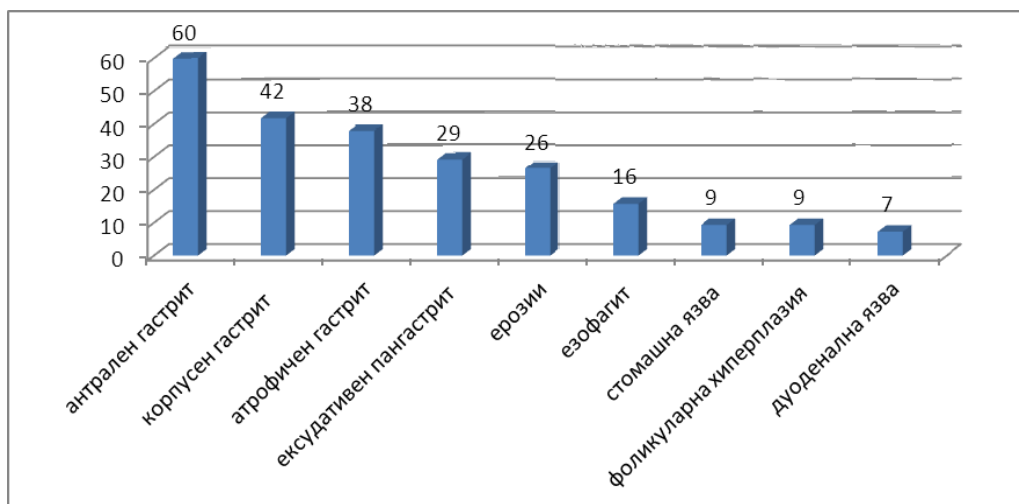


Повече от $\frac{2}{3}$ от пациентите съобщават за епигастрална болка. Това е най-често срещания се симптом в 80,6% от случаите. Следващият по честота симптом е коремен дискомфорт, следват киселини, гадене и т.н. Само в 4,3% липсва клинична симптоматика. Близко 35% от пациентите са отговорили за наличие на други симптоми. Най-чести сред тях са астено-адиния, световъртеж, залитане, т.е. недиспептични симптоми.

Ендоскопска диагноза

На фиг. 15 е представен относителния дял (какъв процент от всички участници в проучването) с каква ендоскопска диагноза са.

Фиг. 15. Относителен дял на различните ендоскопски диагнози

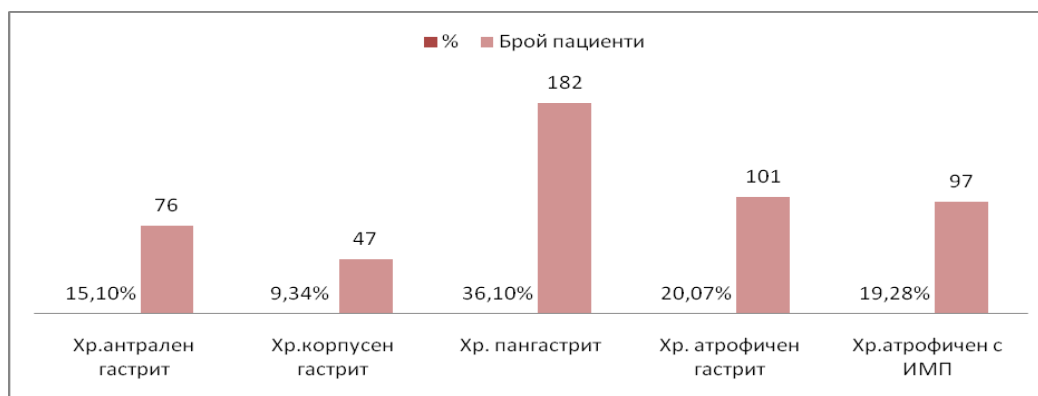


Най-честата ендоскопска диагноза е антрален гастрит, асоцииран с НР инфекцията, следвана от корпусния гастрит в 42% и атрофичния гастрит в 38%. В 29% от случаите се установи еритемо-ексудативен пангастрит и на последно място е дуоденалната язва в 7%. Поравно са случаите със СЯ и фоликуларна хиперплазия – 9%. При 75/513 пациента – (14,6 %) е диагностицирана ПЯ, от които случаите с ДЯ са 38/513 - 7,4%, а случаите със СЯ са 48/513 - 9,3%. При включване на случаите с ерозивни булбити „еквивалент на булбарна язва”, общата бройка на случаите с ДЯ се увеличава на 49 - 9,55%, както се увеличават и случаите с ПЯ НР +/- - 86 (16,7%).

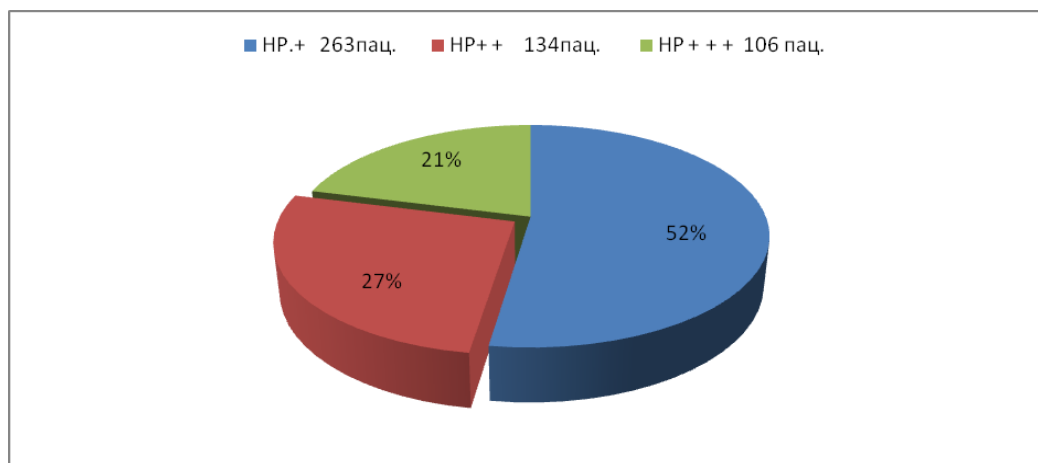
Хистологична диагноза.

Най-често поставената хистологична диагноза е хроничен пангастрит, следвана от ХАГ и ХАГ с ИМП, представени на фиг.16. В 21/97 от случаите с ИМП се установи дисплазия - нискостепенна и умерена дисплазия.

Фиг. 16. Разпределение по водеща хистологична диагноза.



Фиг. 17. Разпределение по честота на колонизация с НР бактерии.

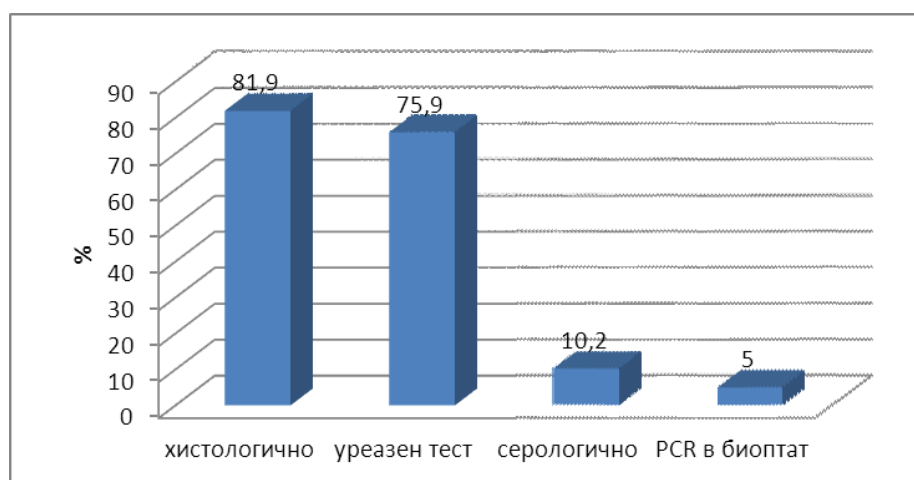


Видно е, че мнозинството, половината от случаите са с ниска колонизация с НР бактерии. Близко $\frac{1}{4}$ от случаите са с масивна колонизация.

Изследване за НР

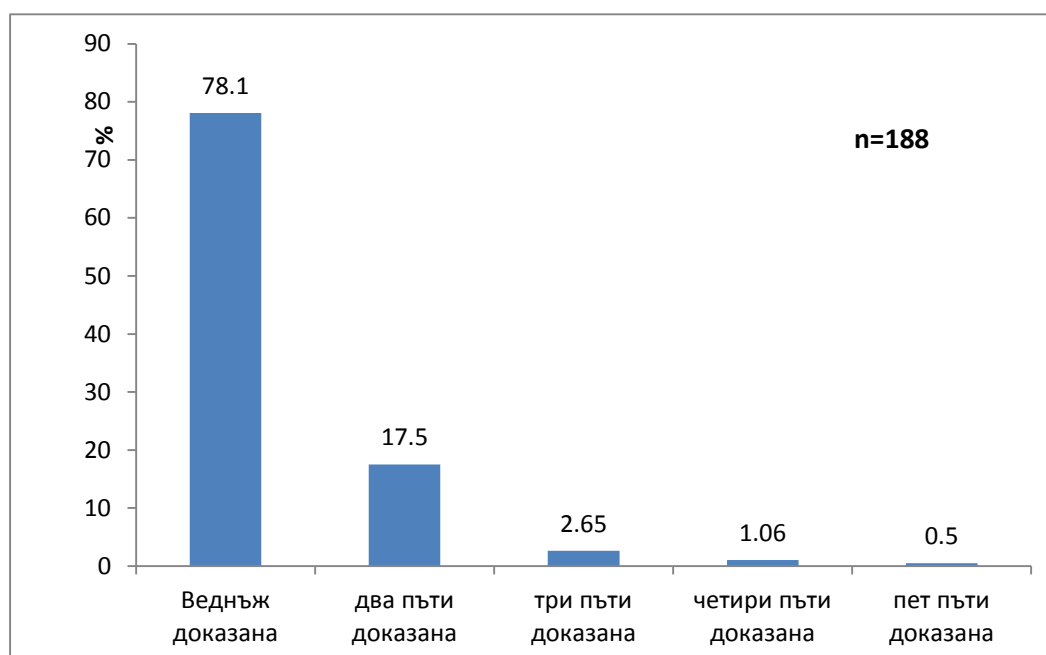
Най-често пациентите са тествани за НР по време на ФГС изследване чрез хистологичен и/или уреазен тест. При много малка част от пациентите паралелно или предварително е назначено серологично изследване при 10,2% от случаите. PCR в биоптат при 5% от случаите, видно от фиг. 18. При всички случаи за изследването на НР са използвани най-малко два метода, като задължително единия е верифициращ.

Фиг. 18. Използвани методи за доказване на НР



Анализ на случаите с доказана предварително НР инфекция.

Фиг. 19. Разпределение по честота на доказване на НР инфекцията



При 188/513 пациента - 36,6% е установена НР инфекция преди влизането в проучването. При 147/188 пациента - 78,1% НР инфекция е доказана веднъж, при останалите 41/188 - 21,8% инфекцията е доказана два и повече от 2 пъти. При 325 пациента - 63,3% НР инфекцията е диагностицирана при влизането в клиничното проучване.

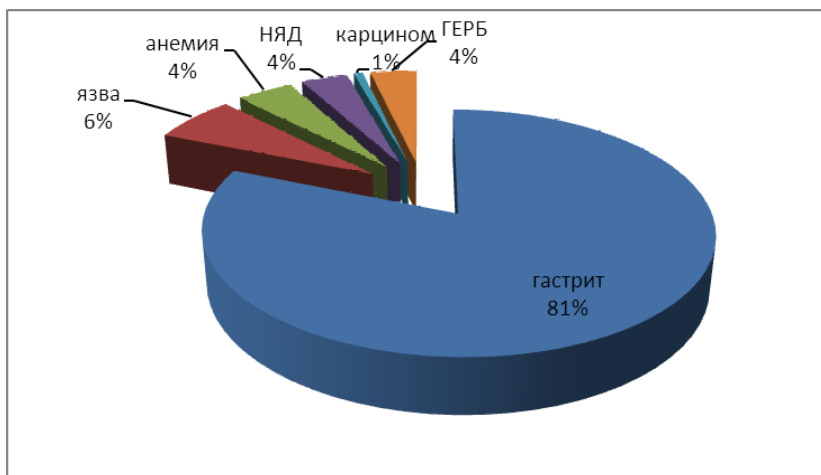
Анализ на групата с проведени предишни неуспешни ерадикационни терапии.

При 154 пациента има данни, че са провели предишни неуспешни ерадикационни терапии.

Характеристични особености

- 62% жени и 38% мъже в съотношение 2:1
- Най-често представената възраст 60 – 69 години
- Половината живеят в големия град
- 75,5% са семейни, преобладават тези с три членни семейства
- 68% са със среден икономически статус
- 80% са с добра хигиена
- 1/3 са пушачи и 1/4 консумират алкохол
- Най-честото заболяване свързано с НР инфекцията е ХГ в 80% от случаите, следват ПЯ в 6%, ЖДА и НЯД по 4%.
- Най-честият клиничен симптом е епигастралната болка в 80% от случаите
- Най-често предписваната ерадикационна терапия е СТТ с продължителност 7 дни при 64,5% от случаите
- Най-често използваният метод за отчитане на ерадикацията е фекалният АГ тест в 52% от случаите и това най-често се е случвало на 2 ри месец след лечението.
- Най-честата ендоскопска диагноза е ХГ в 89% от случаите, при 17 се установи ХАГ с ИМП и при 4 ПЯ (двама с ДЯ и двама с СЯ).
- Хистоморфологично в 2/3 от случаите се установи активен пангастрит, корелиращ с колонизация на НР ++.

Фиг. 20 Разпределение по заболявания, свързани с НР инфекция



Изследване на комплайанса на пациентите провели неуспешно ерадикационно лечение, преди включването в проучването.

От лекуваните в извънболнични условия 139 пациенти (90%) твърдят, че са изпълнявали и спазвали предписаната терапия и само 4% споделят, че не са спазвали лечението и не са се придържали към назначения терапевтичен режим. Потърсени са и други фактори и причини за лош комплайанс на предписания терапевтичен режим, представени на фиг. 21.

Фиг. 21. Други причини и фактори за неуспешна терапия.



Само около 15% от пациентите съобщават за наличие на контакт с лекуващия лекар по време и в края на лечението. Близко $\frac{1}{4}$ от респондентите дават отговор, че са имали непоносимост към назначените лекарства.

Почти половината - 46,7% от пациентите съобщават, че са изпитали странични ефекти от терапията.

За алергични реакции спрямо АБ терапия, съобщават – едва 5%, по-точно за наличие на алергичен обрив. За най-обща непоносимост на лекарствата споделят - 22,8%.

Анализ на контролната група пациенти

В тази група са включени 41 пациента (25 мъже и 16 жени на средна възраст - 60,2 г.) с бенигна гастродуоденална патология, които нямат присъствие на НР инфекция.

Всички пациенти имаха клинична симптоматика.

След прилагане на регресионен анализ за значим фактор ($p < 0,01$) и установяваме, че предиктори за НР инфекция се явяват възрастта, икономическия и социалния статус. От поведенческите фактори, предиктори са тютюнопушенето и консумацията на алкохол. Клиничната симптоматика и предимно епигастралната болка не се явява специфичен симптом, не е предиктор за НР инфекция, както и липсата ѝ. Получените от нас резултати ни позволяват да изведем следните предиктори за присъствие на НР инфекция:

- млади, под 30 години, както и възрастни над 70 години
- тези с по-нисък социален и икономически статус
- пушачи и приемащи алкохол
- етнически малцинствените групи, особено роми
- тези с епигастрална болка

4.2. Резултати по втора задача:

Диагностичната стойност и точност на съвременните методи за доказване на НР инфекцията: микробиологично изследване, PCR на НР в биоптат и в други биологични материали и дихателен тест.

Микробиологично изследване (културелно)

Микробиологично културелно изследване е проведено при 62 пациенти. Съпоставени са резултатите от културелното изследване спрямо други верифициращи методи.

Установи се че културелното изследване притежава по-ниска чувствителност в сравнение с другите методи, която се движи - от 50% до 100%. Най-висока чувствителност – 100% показва спрямо дихателния тест и висока специфичност между 95% - 100% спрямо останалите методи. На лице е пълно съвпадение между културелното изследване и дихателния тест.

Изследване на НР чрез PCR в биоптат

Изследването е проведено при 79 пациенти

Установи се висока чувствителност на PCR на НР в биоптат спрямо културелното изследване и хистологичния тест – 90-100%

Оценка на диагностичната стойност на отделните тестове.

За целта пациентите са оценени като НР положителни, ако са имали поне два теста с положителен резултат за НР – приемаме за „златен стандарт”. След това резултатите от всеки тест са оценени по отделно спрямо „златния стандарт”- табл. 3.

Табл. 3. Оценка на културелен тест и други диагностични тестове

	Чувствителност	Специфичност	ППС	ОПС	Точност
хистологичен тест	93,8%	89,1%	75%	97,6%	90,3%
уреазен тест	93,8%	89,1%	75%	97,6%	90,3%
културелно изследване	75%	89,1%	92,3%	91,8%	91,9%
фекален тест	62,5%	55,6%	45,5%	100%	58,1%

От табл. 3 се вижда, че културелното изследване е с най-висока цялостна точност – 91,9% от случаите са вярно класифицирани. Следват хистологичен и уреазен тест, също с висока цялостна точност, близка до тази на културелното. Следва фекален АГ тест.

Табл. 4. Оценка на PCR на НР в биоптат и други диагностичните тестове

	Чувствителност	Специфичност	ППС	ОПС	Точност
хистологичен тест	91,7%	97,3%	95,%	94,7%	95,1%
уреазен тест	41,7%	89,2%	71,%	70,2%	70,5%
Дихателен	100%	50%	62,%	100%	72,7%
PCR	95,8%	78,4%	74,%	96,7%	85,2%

С най-висока цялостна точност е хистологичния тест т.е. в 95,1% от случаите са вярно класифицирани. Следван от PCR в биоптат – в 85%.

Изследване на НР чрез дихателен тест. Съпоставяне с други тестове.

Критерият за класифициране на пациент като НР(+) бе определен на три от общо четирите теста, да са положителни за НР. Същият критерий бе използван и за класифициране на пациент като НР(-). След прилагане на тези критерии в анализа са включени 51 пациенти.

Резултатите от сравняването на четирите теста са представени на табл. 5.

Табл. 5 Сравняване на четирите теста за диагностика на НР

	Чувствителност	Специфичност	ППС	ОПС	Точност
Хистологичен тест	90%	100%	100%	69%	92%
Уреазен тест	90%	100%	100%	69%	92%
Дихателен тест	98%	100%	100%	90%	98%
Фекален тест	90%	33%	86%	43%	80%

С най-висока чувствителност и цялостна точност е дихателния тест – в 98%.

Нашите резултати показват, че сигурна диагнозата на НР инфекцията следва:

- Да се базира на два положителни теста
- Двойка инвазивни теста

Хистология + културелно, уреазен + културелно, PCR-DNA + културелно

- Или двойка (инвазивен + неинвазивен) тест

Хистология + фекален тест или уреазен + фекален

За скриниране на НР инфекцията да се ползват

Серология + фекален антигенен тест

За мониториране на инфекцията да се ползват

Фекален + дихателен тест

При персистиращите форми: културелно с антибиотично тестуване + дихателен тест

Доказване на НР в устната кухина

Изследване на НР чрез PCR в дентална плака. Значение на изследването.

Резултатите от трите изследвания за доказване НР в дентална плака са обобщени в табл. 6.

Табл. 6.Разпределение по честота на НР в дентална плака

	НР в дентална плака		
	Скрининг	Паралелно изследване	След ерадикация
	n	n	n
Положителен	12	36	13
Отрицателен	6	22	18
Общо	18	58	31

Скринингово изследване е проведено при 18 пациенти. При 12 (66,7 %) пациенти резултатът е положителен.

Паралелно изследване за НР в дентална плака е направено при 58 пациенти, от всички, при 36 (62%) резултатът е положителен за НР инфекция, т.е. на лице е съчетана инфекция. Изследване за НР в дентална плака след ерадикационна терапия е проведено при 35 пациенти. И отчетени при 31-ма пациенти. От последните при 18 (58%), то е отрицателно, т.е. не се установи НР инфекция или ерадикацията е напълно успешна.

Установена е връзка между наличие на НР в дентална плака при паралелното изследване със зъбен и орален статус.

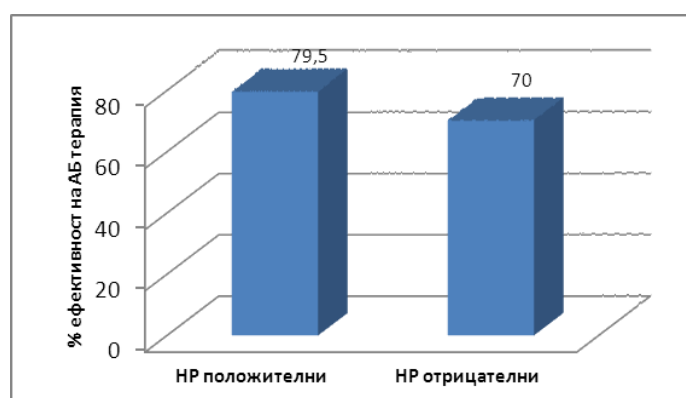
Табл. 7 Разпределение по симптоми

	НР положителни	НР отрицателни	p
Симптом	n (%)	n (%)	
пародонтит	38 (82,6)	3 (37,5)	0,015*
Кървене	23 (51,1)	3 (33,3)	0,47
кървене от венци	16 (34,8)	1(12,5)	0,411
наличие на бактериална плака	45 (97,8)	6 (75,0)	0,054
кариозни зъби	30 (65,2)	4 (50,0)	0,45
ерозии на шийките	15 (32,6)	4 (50,0)	0,431
налепи на езика	6 (13,0)	2 (25,0)	0,588
Афти	7 (15,6)	2 (25,0)	0,611
лош дъх	41 (91,1)	4 (50,0)	0,013*

От табл. 7 се вижда, че наличието на НР в дентална плака има статистически значима връзка с два симптома – наличие на пародонтит и лош дъх.

Не се установи статистически значима връзка между наличието на НР в дентална плака и ГДС. Не се установи връзка между НР в дентална плака и анамнеза за гастродуоденална патология. Не се установи разлика в ефекта от терапията във връзка с наличието на НР в дентална плака при паралелното изследване ($p=0,673$). Фиг. 22.

Фиг. 22. Относителен дял НР ерадикация в зависимост от наличие на НР в дентална плака



В заключени наличието на НР в денталната плака не оказва влияние на ерадикацията.

4.3. Изпълнение по трета задача:

Установяване на АБ чувствителност и резистентност сред пациенти с НР инфекция в две основни групи: нелекувани и неуспешно лекувани.

Културелно изследване е проведено при 62-ма пациенти, разпределени в 2 групи: наивни – 27 нелекувани и 35 след неуспешна терапия. НР колонии са изолирани при 13 пациента (20,96 %), от тях 9 са наивните пациенти и 4 са след неуспешна терапия.

Изследване на АБ чувствителност и резистентност.

При 9/13 случаи – 69,23%, от които (5 наивни пациенти и 4 третирани) се установи АБ резистентност. При 5/13-38,5 се установи монорезистентност, при 4/13 - 30,8% полирезистентност, съответно двойна резистентност при двама. При други двама - 15,3%, които бяха с неуспешна терапия – резистентност към повече от два АБ полирезистентност. Обща резистентност към Кларитромицин се установи при 5/13 – 38,4%. В същия процент се установи резистентност към Метронидазол. В 30,7% - 4/13 се установи резистентност към Ципрофлоксацин. По един – 7,69% се установи резистентност към Амоксицилин и към Левофлоксацин. При 8/13 – 61,5% от пациентите (5 от наивните и 3 от неуспешно лекуваните) имаше информация за чести провеждани АБ курсове в миналото.

Резистентност в групата пациенти с предишни неуспешни терапии (лекувани)

Групата включва 3 жени и 1 мъж на средна възраст - 52,6 години.

Тези 4 пациента бяха провели общо 8 неуспешни ерадикационни терапии, от които 7 пъти неуспешни СТТ и 1 път секвенциална от първи ред, разпределени така:

Пациент №1 провел 2 неуспешни СТТ

Пациент № 2 провел 3 неуспешни терапии: две СТТ и една секвенциална от първи ред.

Пациент № 3 провел 2 неуспешни СТТ

Пациент № 4 провел една неуспешна СТТ.

При всички 4 пациенти след предишни неуспешни терапии се доказва резистентност. Вторична резистентност се установи при трима – 75% от случаите към Кларитромицин и съответно към Метронидазол. При двама към Ципрофлоксацин -50% и при един към

Амоксицилин. При двама се установи полирезистентност, съответно към три и четири АБ.

Разпределението по резистентност бе следното:

Пациент № 1, се установи резистентност към следните три АБ: Кларитромицин, Метронидазол и Ципрофлоксацин.

Пациент № 2 се установи резистентност към четири АБ: Кларитромицин, Метронидазол, Амоксицилин и Ципрофлоксацин.

Пациент № 3 се намери резистентност към Кларитромицин.

Пациент № 4 се доказа резистентност към Метронидазол.

При тримата пациенти съответно № 1, № 2 и № 4 имаше информация за честа употреба на АБ, предимно макролиди, заради чести респираторни инфекции, както и хинолони и други АБ средства, заради пикочни и гинекологични инфекции, прекарани в зряла възраст. При пациент № 2, честа употреба на макролиди и пенецилин, заради ОКГДП в детска възраст. При пациент № 4, честа употреба на метронидазоли и тинидазоли, заради гинекологични инфекции.

При едната пациентка (№ 2) се установи резистентност към четири АБ (Кларитромицин, Метронидазол, Амоксицилин и Ципрофлоксацин). Същата пациентка беше провела предишни три неуспешни терапии (два курса СТТ и един курс секвенциална от първи ред). Установи се чувствителност към Тетрациклин, Левофлоксацин и Рифабутин. Направена бе селекция и назначен следния четворен ерадикационен режим за 10 дни:

ИПП (2 по 40 мг.) + Тетрациклин (4 по 500 мг.) + Левофлоксацин (2 по 500 мг.) + Тубоцин (2 по 150 мг.)

При другата пациентка (№ 1) се намери резистентност към три АБ (Кларитромицин, Метронидазол и Ципрофлоксацин). Същата бе провела 2 курса на неуспешна СТТ. Установи се чувствителност към Амоксицилин, Левофлоксацин, Тетрациклин и Рифабутин. Избрана бе следната четворна ерадикационна терапия:

ИПП (2 по 40 мг.) + Амоксицилин (2 по 1 гр.) + Тетрациклин (4 по 500 мг.) + Левофлоксацин (2 по 500 мг.) Продължителност на лечението -10 дни.

При пациент (№ 3) се намери резистентност към Кларитромицин, след проведени две неуспешни СТТ. Съобразно АБ чувствителност, назначена бе следната четворна бисмут-съдържаща терапия:

ИПП + (2 по 40 мг.) + Денол (2 по 240 мг.) + Тетрацилин (4 по 500 мг.) + Тинидазол (2 по 500 мг.). Продължителност на лечението - 10 дни.

При пациентка (№ 4) се установи резистентност към Метронидазол. Същата бе провела неуспешна СТТ. Установена чувствителност към следните АБ: Амоксицилин, Левофлоксацин, Тетрацилин, Рифабутин. Избрана бе следната тройна ерадикационна комбинация:

ИПП + (2 по 40 мг.) + Амоксицилин (2 по 1 гр.) + Левофлоксацин (2 по 500 мг.), със срок на лечение - 10 дни.

При всички пациенти беше установена НР ерадикация. Мониторирана беше НР инфекцията през 6 месеца. Една година след ерадикацията беше мониторирана отново инфекцията и отчетено трайно излекуване.

Резистентност в групата нелекувани пациенти

Групата включва 6 жени и 3 мъже на средна възраст - 57,8 години. АБ резистентност се доказва у 5 пациента (4 жени и 1 мъж).

В групата на наивните пациенти, първична резистентност към Кларитромицин се установи при 2/9 случаи – 22,2%. Същият процент се установи към Ципрофлоксацин и към Метронидазол. При един пациент се установи резистентност към Левофлоксацин. Двойна комбинирана резистентност се установи у двама пациенти, съответно към Ципрофлоксацин и Метронидазол и Ципрофлоксацин и Левофлоксацин.

Отчетена беше чувствителността към отделните заложи АБ. Базирайки се на показаната АБ чувствителност, се направи избор на АБ тествана терапия при всеки конкретен пациент.

4.4. Изпълнение по четвърта задача.

4.4.1. Оценка на ефективността на терапевтичните ерадикационни режими, приложени при пациенти с НР инфекция.

Приложени са общо 11 терапевтични ерадикационни режими, осем в рамките на клиничното проучване и три извън него.

- Езомепразол-базиран секвенциален режим с пробиотик (Bio Gaia), проведен при 106 пациента.
- Комбинация от ИПП + Пробиотик (Progastrin) без участието на АБ е проведен при 55 пациенти.
- Хибриден терапевтичен режим левофлаксацин-базиран е проведен при 10 пациента.

Разпределение по дял на проведени терапии е представено на табл. 8.

Таблица 8. Разпределение по проведени терапии

Вид терапия	n	%
стандартна тройна	55	11,5
четворна с бисмут	54	11,3
четворна конкомитантна без бисмут	36	7,5
секвенциална 1 ред	155	32,4
секвенциална 1 ред с пробиотик	106	22,1
секвенциална 2 ред лево-базирана	63	13,2
Спасителна,рифабутин - базирана	6	1,3
АБ тестувана	13	2,5
ИПП+пробиотик	25	4,8
Всичко:	513	100

Най-често назначавания терапевтичен режим е четворна секвенциална терапия, като първа линия терапия, следван от секвенциална терапия с пробиотик.

Ефективността на различните приложени терапевтичните режими. От всички 488 пациента, на които е назначен и проведен терапевтичен режим, при 382 този режим е отчетен. При 329/382 – 86% приложениия терапевтичен режим показва ефективност и съответно при 53 случая - 14% е неуспешен.

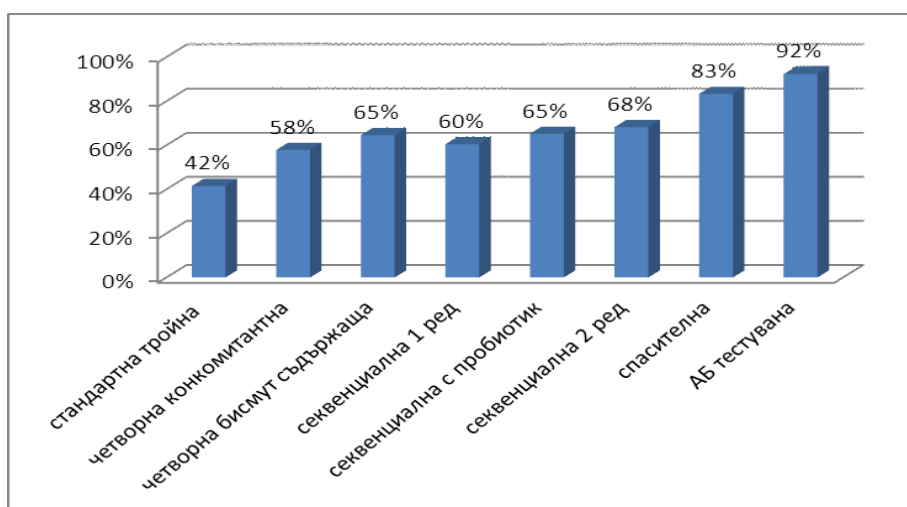
Фиг.23 Ефективност на терапевтичните режими (PP%).



Най-успешният режим се оказва АБ тестуваната терапия – 100% ефект. Следвана от секвенциален режим с пробиотик в 90,4% ефект. Секвенциален левофлоксацин базиран режим се нарежда на трето място по ефективност. Почти еднакви по ефект са трите режима: четворна конкомитантна, четворна бисмут-съдържаща и секвенциална от 1^{-ви} ред, които се явяват алтернативни варианти. Най-нисък е ефекта от СТТ – 53%.

Оценка на ефективността на терапевтичните режими е направена и спрямо общия брой лица, при които е назначен съответния режим, включващ и „отпадналите” от проследяване (т.нар „intention to treat”) Фиг. 24.

Фиг. 24 Сравнителната ефективност на отделните терапевтичните режими (ИТТ %).



Съпоставяне на терапевтичните режими

Табл. 9 Резултати от съпоставяне на терапевтичните режими

	четворна конкомитантна	четворна бисмут съдържаща	секвенциална 1 ^{-ви} ред	секвенциална с пробиотици	спасителна	АБ тествана
стандартна тройна	0,086	0,018*	0,016*	0,005*	0,084	0,001*
четворна конкомитантна		0,823	1	0,687	0,403	0,076
четворна бисмут- съдържаща			0,619	1	0,651	0,086
секвенциална 1 ^{-ви} ред				0,425	0,409	0,033*
секвенциална с пробиотици					0,661	0,104
спасителна						1

На табл. 9 са показани обобщените резултати от направените проверки на хипотезите за различия в ефективността на отделните терапевтични режими. Използван е Fisher's exact test за проверка на хипотезите за разлика в ефективността на терапевтичните режими.

Ефективността на СТТ се различава значимо от тази на четворната: бисмут-съдържаща, секвенциалната 1^{-ви} ред, секвенциалната с пробиотици, секвенциалната от 2^{-ри} ред и АБ тестваната терапии. Не се установи статистически значима разлика между ефективността на СТТ и четворната конкомитантна и спасителна терапии.

Другата значима разлика, която се установи е между АБ тестваната и секвенциалната 1^{-ви} ред $p=0,033$. От сравняваните терапии с най-ниска ефективност е

СТТ, следвана от четворните (секвенциална, конкомитантна, бисмут-съдържаща) и АБ-тестуванa терапия.

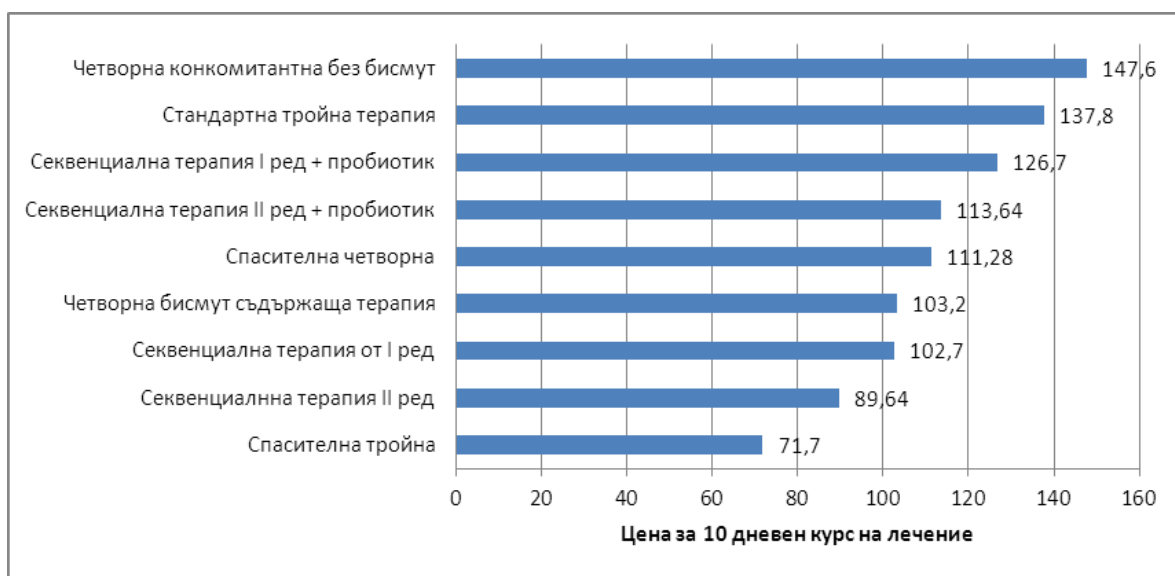
На фиг.23 е представено, че всяка четворна ерадикационна терапия съществено се различава по ефективност от СТТ.

АБ-тестуваната терапия е най-ефективната терапия. Тя е значимо по-ефективна пред всяка емпирична терапия.

Икономическо остойносттаване на приложените ерадикационни режими

Направено е икономическо остойносттаване на отделните ерадикационни режими като изчислението е направено на база – 10-дневно лечение

Фиг. 25 Икономическо остойносттаване на ерадикационните терапевтични режими



На фиг. 25 е представено сравнително икономическо остойносттаване на отделните ерадикационни режими. Най-спъп ерадикационен режим се оказва четворната конкомитантна терапия, без бисмут, която струва приблизително - 150 лв. След нея се нарежда СТТ ~ 140 лв. Сравнително евтина ерадикационна терапия (под 100 лв.) се оказват секвенциалната левофлоксацин-базирана и спасителната рифабутин-базираната терапии.

Таблица 10. Обобщена сравнителна ефективност на отделните терапевтични режими

Режим	Ефективност РР %	Странични действия	Комплајанс	Цена
СТТ	51,1	51	93	137,80 лв.
Четворна бисмутсъдържаща	84,6	30,76	76,9	103,20 лв
Секвенциална 1 ^{-ви} ред	84,6	35,48	76,6	102,70 лв
Секвенциална от 1 ^{-ви} ред с пробиотик	90	11,4	87,4	126,70 лв.
Четворна конкомитантна	85,7	35,7	82,1	174,60 лв.
Секвенциална левофлоксацин-базирана от 2 ^{-ри} ред	87,3	29,5	80	89,64 лв
Спасителна рефабутин-съдържаща терапия	80	40	80	76,00 лв.

От табл. 10 се вижда, че най-ефективния терапевтичен режим е секвенциалния от 1^{-ви} ред с пробиотик има най-висока ефективност, най-малко странични действия, добър комплајанс, близо до оптималния и една разумна цена.

На второ място се нарежда секвенциалната левофлоксацин-базирана терапия, която показва добър ерадикационен ефект, сравнително малко странични действия и доста приемлива цена.

Четворната бисмут-съдържаща терапия, четворната конкомитантна и секвенциалната конвенционална от 1^{-ви} ред имат почти еднакъв терапевтичен ефект, приблизително еднакъв процент на странични действия и сходна цена.

Изведени са предиктори, за благоприятен отговор от лечение:

Добрият комплајанс повишава вероятността за добър отговор - 53%. OR=0,47, p=0,061 Липсата на странични действия увеличава вероятността за добър отговор в 74%, p=0,005.

Редуцирането и липсата на епигастрална болка е най-силния предиктор за благоприятен изход от ерадикационно лечение.

Предиктори за неблагоприятен отговор от ерадикационно лечение:

Наличието на ексудативен пангастрит намалява вероятността от добър отговор с 46%, $P=0,199$.

Напредналата възраст и мъжкия пол.

Тютюнопушенето намалява вероятността за благоприятен изход от ерадикация с 51 %, $P=0,271$.

Лошият хигиенен статус намалява вероятността за добър отговор от лечение в $OR=1,65 - 65 \%$, $p=0,196$.

Малцинствени етнически Наличието на кървене обуславя риска за неблагоприятен отговор за лечение, $OR=1,64 \%$, $p=0,08$.

Наличието на странични ефекти.

Наличието на парадонтит и други патологични промени в устната кухина.

Лечение на пациенти с проведени предишни неуспешни терапии

При 154 пациенти с предишни неуспешни терапии е назначена и отчетена съответно II, III и IV линия ерадикационна терапия. При 125/154 случаи в 81,1 % приложената ерадикационна терапия е успешна и съответно при 29 пациенти – 18,9 %, е неуспешна.

Табл. 11 Разпределение по приложени терапевтични режими и ефект /ITT%/

Режим	назначен	отчетен	с ефект	%	без ефект	%
4 с бисмут	39	32	26	81,25	6	23
секв.1ред	20	16	9	56,25	7	43,75
секв.1ред с пробиотик	31	19	15	78,94	4	26,6
секв.2 ред, лево - базирана	53	42	35	83,3	7	16,6
Спасителна, рифабутин-базирана	6	5	4	80	1	20
АБ тествувана	5	4	4	100	0	0
Общо	154	118	93	78,8	25	21,1

Видно е, че най-често назначавана, като 2-ра линия терапия е секвенциалната от II ред – четворна левофлоксацин–базирана при 53 пациента. Тази терапия се оказва успешна в 83,3% (35/42 случаи). Следва по-честота на предписване - четворната бисмут-съдържаща терапия, проведена при 34 пациенти, която се оказва ефективна в 81,5% (26/32 случаи). Еднакъв е делът на конвенционалната секвенциална от 1^{-ви} ред терапия и секвенциалната от 1^{-ви} ред с пробиотик – съответно по 19 пациенти.

Резултати от терапевтични режими извън проучването

Резултат от Езомепразол–базиран секвенциален режим и пробиотик е представен на табл.16.

Показател	Езомепразол (Нексиум) базиран секвенциален режим и пробиотик	
	Успешна ерадикация n=98 94,2%	Неуспешна ерадикация n=6 5,7%
мъже/жени	55/39	3/3
пушачи/непушачи	46/52	3/3
възраст над 70 г.	21	-
НЯД	36	6
ПЯБ:	22	-
- ДЯ с пълна епителизация	13	-
- ДЯ с непълна епителизация	3	-
- СЯ с пълна епителизация	5	-
- СЯ с непълна епителизация	1	-
Повлияване на клинична симптоматика	98	6
Наивни пациенти	79	2
С 1 или 2 неуспешни предишни ерадикации	19	4
С добро качество на живот	98	2
Добър толеранс	98	5
Странични действия	5	1

Резултати от лечение на НР инфекция с ИПП + пробиотик (Progastrin)

На ден 36, една седмица след края на лечението, пациентите са тествани чрез фекален Аг тест. Негативен фекален тест се установи при 15/26 -57,7% в групата на Progastrin и 18/29 -62,1% от групата на placebo / $p = 0,75$ / Peursen корелационен тест.

На останалите НР позитивни пациенти от двете групи е назначена секвенциална ерадикационна терапия за 10 дни с участието на ИПП- пантопразол /пулсет/ в доза 2 по 40 мг.

На 90-тия ден 53 пациенти се тествани за присъствие на НР инфекция, чрез фекален Аг тест и дихателен тест.

Пациентите от групата на Progastrin имаха по-ниска честота на позитивен фекален Аг тест, отколкото placebo групата. От 20-те пациента, на които бе предписана секвенциална терапия в 60% /12/ 20 / се установи успешна ерадикация, чрез негативен дихателен тест и в 70% / 14/20/, чрез негативен фекален АГ тест.

Пациентите, които имаха инициална терапия с Progastrin имаха по-ниска честота на неуспешна ерадикация в 27,2% /3/ 11/, отколкото тези третирани с placebo в 55,6% / 5/ 9 /, без да са статистически значими.

На 90-тия ден пропорцията на пациентите, които получиха инициално лечение с пробиотик и имаха неуспешна ерадикация, беше по- ниска от тези, които бяха третирани с placebo.

Повлияването на клиничните симптоми и във двете основни групи пациенти. По-силно повлияване на симптомите се отчете за групата на Progastrin, дори и в случаите на неуспешна ерадикация.

Нито един от пациентите провели НР ерадикация с АБ не сподели за странични действия.

Всички пациенти провели лечение с Progastrin констатираха задоволство от приложеното лечение както и добро самочувствие по време на лечението и в периода на проследяването.

Резултати от хибриден терапевтичен Левофлоксацин-базиран режим

Режимът е назначен при 10 пациента с информация за чест прием на АБ и подозирана АБ резистентност. При 9/10 - / 90%/ се установи ерадикация. За наличие на

странични действия, сподели един пациент и лош коплайяс с прекъсване на терапията-един, при който лечението се оказа неуспешно.

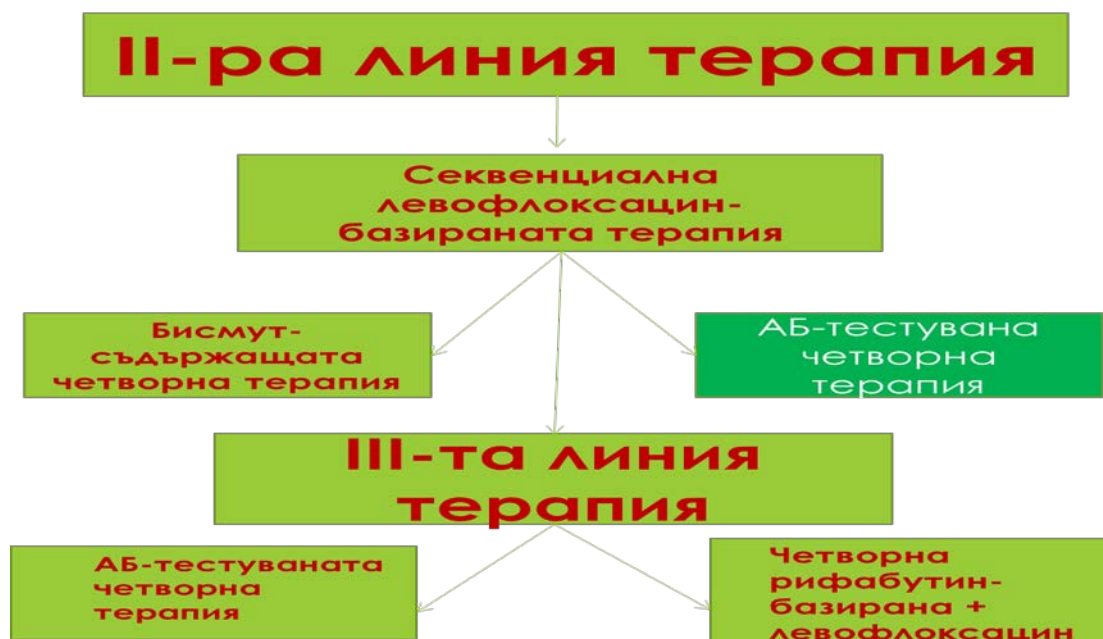
Въз основа на нашето наблюдение и резултати от лечение на пациенти с НР инфекция сме изготвили подход и алгоритъм за третиране на НР инфекцията.

При избора на ерадикационни режими трябва да се ръководим от следните основни принципи:

- ✓ събиране на предварителна информация за предшестващ прием на АБ
- ✓ назначаване на четворната ерадикационна терапия като инициална терапия
- ✓ редуцирано предписване на СТТ или заменяне на кларитромицин в ерадикационните комбинации с левофloxацин при информация за АБ-прием
- ✓ предписване на пробиотик *Lactobacillus reuteri* като адювантна терапия
- ✓ при анамнеза за честа употреба на макролиди да се назначава четворната бисмут-съдържаща терапия или левофloxацин-базирана секвенциална терапия
- ✓ при алергия към амоксицилин и пеницилин да се прилага четворна бисмут-съдържаща или четворна конкомитантна, като се замени амоксицилина с друг АБ.
- ✓ най-успешната инициална терапия е АБ-тестуваната тройна терапия

Алгоритъм за провеждане на ерадикационно лечение на първа, втора и трета линия терапия.





4.5. Изпълнение по пета задача

4.5.1. Наблюдение и анализ на пациенти с персистиращи форми на НР инфекция

В тази група влизат пациенти с повече от два пъти доказана и неуспешно лекувана НР инфекция. Наблюдение е осъществено върху 12 пациента (8 жени и 4 мъже на средна възраст – 63,7 год.). 9 от пациентите са с трикратно доказана НР инфекция, и лекувана, 2-ма с четирикратно и 1 с пет пъти доказана и лекувана инфекция. Диагнозата на НР инфекцията е поставена най-малко чрез два метода, от които един е инвазивен.

При всички е проведено ФГС изследване с установена значима гастродуоденална патология.

При 2-ма се установи фамилна анамнеза за стомашен рак у родственици по първа линия.

При 7 имаше информация за честа употреба на антибиотици.

При всички пациенти инициалното лечение е било със СТТ.

При 5/12 пациента двукратно е провежана СТТ, един и същ вариант с продължителност – 7 дни, двама са провели трикратно СТТ.

При 9/12 пациента – 75% имаха почти персистираща клинична симптоматика, с водещ симптом епигастрална болка, с временно повлияване след курс на антибиотично лечение.

2-ма имаха епизоди на рецидивиращо кървене от ГИТ.

При нито един не са установени рискови поведенчески фактори.

Почти всички пациенти в групата съобщиха за влошено качество на живот по време на персистиране на НР инфекцията, както и наличие на депресивни изживявания. Съчетана инфекция в стомаха и в устната кухина (зъбна плака или слюнка) беше установено при трима пациенти.

Въз основа на нашето наблюдение, с цел да не се развиват хронично персистиращи форми на инфекцията, предлагаме следните превантивни мероприятия и съвети:

- ✓ Често мониториране на НР инфекцията – на шест месеца в рамките на две години.
- ✓ Сигурно верифициране на инфекцията с използването на най-малко два метода, от които единия е културелно изследване
- ✓ Адекватно и своевременно лечение на инфекцията с достатъчна продължителност на режима и оптимален комплайнс, като не се допуска повторното предписване на един и същ ерадикационен режим.
- ✓ Ендоскопско морфологично верифициране на асоциираната гастродуоденална патология
- ✓ Включване в регистъра на рисковите пациенти за стомашен рак с контрол и наблюдение
- ✓ Адекватно лечение на хроничното възпаление и асоциираната патология.

С цел успешно и адекватно управление на персистиращи форми на НР инфекция, сме изработили т.н. стъпкова стратегия.

Стъпкова стратегия

Първа стъпка – анализ на всеки клиничен случай, като се вземат предвид всички обстоятелства по отношение на диагноза и лечение.

Втора стъпка– верифициране на НР инфекция чрез 2 или 3 метода, препоръчително културелно изследване.

Трета стъпка – диагноза и уточняване на асоциираната гастродуоденална патология чрез ФГС изследване и контрол

Четвърта стъпка – лечение чрез прилагане на адекватен ерадикационен режим

Терапия на избор – АБ тестувана четворна терапия

Алтернативен вариант – четворна левофлоксацин – базирана секвенциална терапия или четворна рифабутин и левофлоксацин конкомитантна терапия

Пета стъпка – мониториране на инфекцията на всеки 6 месеца

Шеста стъпка – регистриране на пациентите в повишен риск за развитие на СР.

Седма стъпка – ендоскопско проследяване на пациентите с премалигнени стомашни състояния и лезии.

Осма стъпка - диспансерно наблюдение на пациентите с персистираща инфекция с *Helicobacter pylori*

4.6. Резултати по шеста задача

Въз основа на нашето наблюдение и резултати от проучването сме разработили диагностичен комплексен подход към пациент с ГДС, суспектен за НР инфекция

ГДС с водеща епигастрална болка

Тествай за НР инфекция!

Чрез серология и/или фекален АГ тест.

При НР (-) назначаване на терапия с ИПП и/или прокинетици

- **При Нр (+) пациенти - назначаване на НР ерадикация и мониториране на инфекцията.**
- **При неповлияване на клиничните симптоми - задължително верифициране на ерадикацията с мониториране на инфекцията.**

- **Насочване за ФГС с уточняване на гастродуоденалната патология и ретестване за НР (културелно + хистология).**
- **При Нр (+) пациенти, прилагане на АБ-тестувана терапия.**
- **При неуспешна ерадикация**
 - 1/ **Насочване за ФГС и верифициране на НР инфекцията / чрез културелно + хистология и/или PCR в биоптат**
 - 2/ **Верифициране чрез дихагелен тест. При Нр (+) назначаване на АБ-тестувана тройна терапия или ерадикационен режим с включване на два нови АБ.**
- **При НР-(+) пациенти с ЖДА или Vit. B12-дефицитна анемия и/или алармени симптоми**
 - 1/ **задължително насочване към ФГС с уточняване на асоциираната гастродуоденална патология и верифициране на НР чрез хистология и културелно изследване.**
 - 2/ **Назначаване на НР-ерадикационна терапия в комбинация със желязни препарати или Vit. B12 с фолиеви препарати.**
 - 3/ **Препоръчително е АБ тестувана терапия.**
 - 4/ **Задължително мониториране на НР инфекцията до успешна ерадикация.**
- **При НР(+) пациенти с ендоскопско - морфологично установени преканцерозни състояния (атрофичен гастрит, ИМП, дисплазия)**
 - 1/ **Назначаване на ендоскопски и морфологичен контрол**
 - 2/ **Диспансерно наблюдение на 6, 12 или 24 месеца.**
 - 3/ **Назначаване на НР-ерадикация.**
 - 4/ **Мониториране на НР-инфекцията един път в годинат.**
 - 5/ **Включване в регистъра като рискови пациенти за стомашен рак.**
- **При НР-(+) пациенти с персистиращи форми на инфекцията –**
 - 1/ **Задължително насочване към ФГС с установяване на ендоскопските промени**
 - 2/ **Верифициране на инфекцията (хистология + културелно изследване).**
 - 3/ **Назначаване на АБ-тестувана четворна терапия.**
 - 4/ **Мониториране на инфекцията на 6 мес. в рамките на 2 години до пълно излекуване.**
 - 5/ **Включване в регистъра и диспансерно наблюдение, като рискови пациенти за стомашен рак.**

- **При НР (+) пациенти и фамилна анамнеза за стомашен рак** (родственици по първа линия със стомашен рак).
 - 1/ Препоръчително насочване към ФГС изследване, с оглед установяване на премапигнени лезии.
 - 2/ Назначаване на НР ерадикация и мониториране на инфекцията до пълното ѝ излекуване.
 - 3/ Осъществяване на диспансерно наблюдение, като рискови пациенти за стомашен рак.
- **При НР (+) пациенти** - оперирани за ранен стомашен рак и/ или резекции на стомах, заради бенигна или малигна патология.
 - 1/ Задължително насочване към ФГС изследване, с оглед установяване на премалигнени лезии и/или рецидив.
 - 2/ Назначаване на НР ерадикация и мониториране до пълното ѝ излекуване.
 - 3/ Включване в регистъра, осъществяване на диспансерно наблюдение, като рискови пациенти за стомашен рак

Въз основа на нашето наблюдение и резултати от лечение с неуспешни предишни ерадикации, предлагаме следния подход за действие:

- събиране на информация за проведени предшестващи ерадикационни терапии
- анализиране на проведената АБ-терапия
- събиране на информация за предшестващи АБ-курсове на лечение
- изключване на СТТ като опция за ерадикационно лечение
- предписване на четворна ерадикационна терапия с включването на два нови медикамента (АБ)
- провеждане на културелно изследване с АБ-тестуване

Предписване на II линия терапия

Секвенциална левофлоксацин-базирана терапия.

Алтернатива

Четворна бисмут-съдържаща терапия.

Секвенциална от I ред с пробиотик (Bio Gaia).

АБ-тестувана четворна.

Предписване на III линия терапия

АБ-тестувана терапия – четворна.

Левофлоксацин-базирана секвенциална терапия.

Рифабутин-съдържаща + левофлоксацин четворна терапия.

Предписване на IV линия терапия

АБ-тестувана.

Рифабутин-съдържаща + левофлоксацин четворна терапия.

4.7. Изпълнение по седма задача

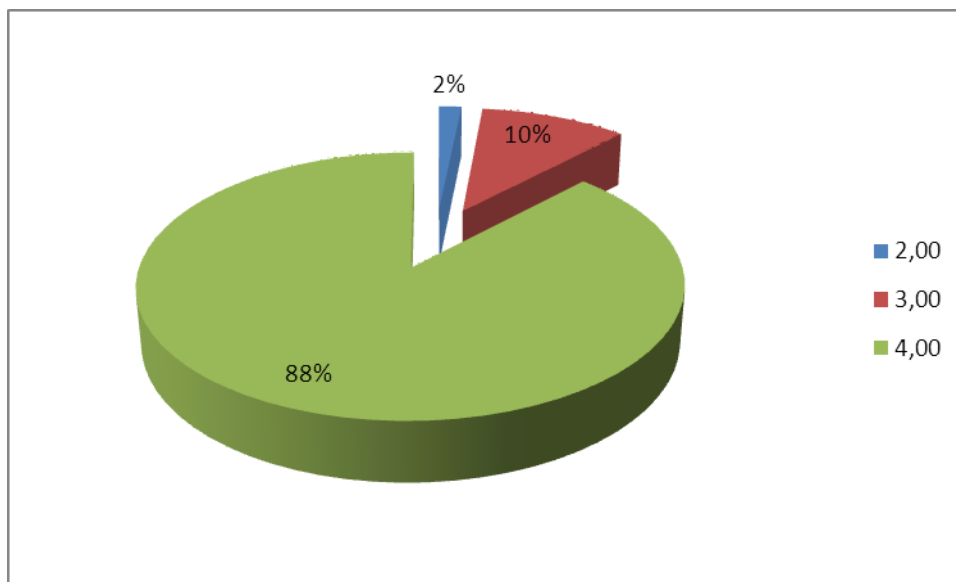
Резултати от изследване на качество на живот.

Проведено е анкетно проучване, включващо 14 въпроса при 113 пациенти, от които 76 жени и 37 мъже с най-голям дял във възрастовата декада – 60-70 години. Това са пациенти с доказана НР-инфекция, с бенигна гастродуоденална патология, провели успешна ерадикационна терапия.

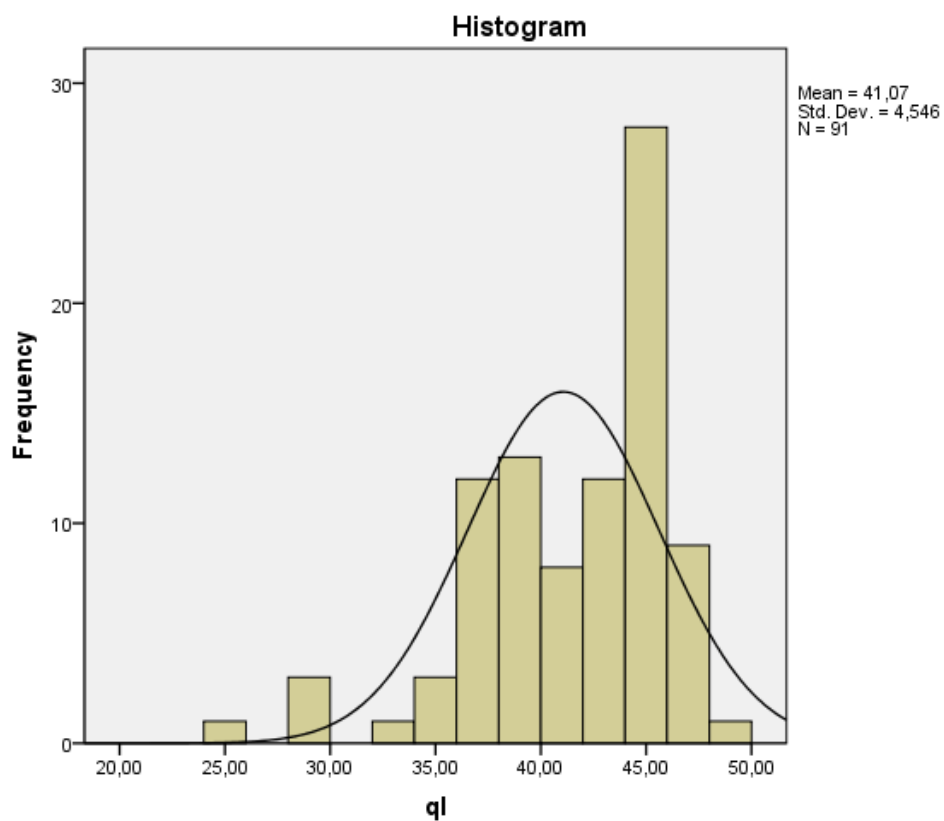
При анализ на анкетираните пациенти с НР инфекция, асоциирана с гастродуоденална патология, провели успешна ерадикационна терапия, се получиха следните резултати.

Близо 90% от пациентите са отговорили, че е на лице съществена промяна в качеството на живот след успешно проведено лечение на стомашната инфекция. Фиг.26

Фиг.26.



Фиг.27. Разпределение според точковия скор за качество на живот



На фигура 27 е представено разпределението на пациентите според точковия скор за оценка на качеството на живот. Видно е, че като цяло качеството на живот е оценено като добро. Почти липсват оценки под 35.

Оценката на качеството на живот се движи в диапазон от 25 точки – до 48, което се явява среден скор (минимален 14 точки и максимален 56 точки). Най-нисък се явява скорът за оценка качеството на живот при най-възрастните над 80 години, и най-висок в декадата възраст 30 – 39 години. Оценени по пол при мъжете този скор е 32,6 точки, а при жените 33,7 точки. При жените е по-високо качеството на живот – $P=0,725$. При сравняване по местоживееене, в селата са с по-ниско качество на живот в сравнение с градовете и особено във Варна – $P<0,001$. Тези с нисък социален статус имат 25 точки среден скор. Над 28 точки се явява средна оценка и се квалифицира като добро качество на живот. Докато тези с висок социален статус събират среден скор 33 точки, $P=0,002$.

4.8. Изпълнение на осма задача

Към Клиниката по гастроентерология при УМБАЛ „Св. Марина” ЕАД - Варна е създаден функциониращ регистър за пациенти с НР инфекция и асоциирана значима гастродуоденална патология, преценени като рискови за стомашен рак. Този регистър функционира от 2011 г. и към момента са регистрирани 158 пациенти, с установена НР инфекция и значима гастродуоденална патология. Включването на пациентите е на база данни от проучването и нови, постъпващи в Клиниката, преценени като рискови пациенти, след уточняване на НР статуса, ендоскопско-морфологично изследване и другите клинични данни. За целта е изготвен анкетно-клиничен фиш, попълнен с данните на подходящите пациенти. Следва обработване на данните от тези фишове и внасянето им в специално изготвена програма за обработване на база данни.

Изработен е подход, който включва :

- Мониториране на инфекцията на 6 мес. чрез два метода, от които единия – културелно
- ФГС изследване с уточняване на асоциираната гастродуоденална патология

- Ендоскопско наблюдение в случаите на установена значима патология и премалигнени лезии
- Назначаване на адекватно ерадикационно лечение с включването на два нови АБ или културелно с назначаване на АБ-тестувана индивидуализирана терапия .
- Успешно ерадикиране на НР-инфекцията.
- Изследване на НР в дентална плака или слюнка;
- Санитаране на оралния и зъбен статус редовно, на 6 месеца

4.9. Изпълнение на девета задача

Въз основа на нашето наблюдение и на литературните данни, сме изработили и предлагаме подход за скрининг, диагностика, лечение, наблюдение и профилактика на рисковите пациенти с НР инфекция, с оглед превенция на стомашния рак.

Определили сме и предлагаме следните групи рискови пациенти, които подлежат на първично скриниране за доказване на НР инфекцията.

А. Рискови групи подходящи за скринингово изследване за НР:

1. Родственици на пациенти с рак на стомаха.
2. Пациенти с резециран стомах
3. Пациенти оперирани заради ранен стомашен рак
4. Пациенти със стомашни полипи

Рискови пациенти за стомашен рак са тези с доказана НР инфекци асоциирана с:

- атрофичен гастрит с или без ИМП, с или без дисплазия
- полип на стомаха (с аденоматозна или смесена характеристика)
- стомашна язва с дисплазия
- корпусен атрофичен гастрит с анемия (вит.В12-дефицитна или ЖДА)
- резециран стомах
- оперирани заради карцином на стомаха.
- MALT – лимфом
- **персистиращи форми на НР инфекция**

Въз основа на нашето наблюдение сме изработили следния подход:

А. Скрининг

А.1. Скрининг за откриване на НР инфекция.

Чрез гастро-панел тест и или фекален АГ тест **на рисковите групи.**

Чрез ФГС и изследване за НР **при диспептичните пациенти.**

Б. Диагностика

Б.1. Диагностика на НР инфекцията

Неинвазивни методи (фекален НР антигенен тест и/или дихателен тест).

Инвазивна (уреазен тест, хистологичен тест, PCR биоптат и културелно).

Б.2. Диагностика на НР асоциираната гастродуоденална патология и идентифициране на пациентите с висок риск за стомашен рак (налични пренеопластични лезии).

В. Лечение

В.1. Своевременно и адекватно лечение на НР инфекцията с прилагане на успешни варианти на четворна ерадикационна терапия:

- секвенциална от I ред с пробиотик (Bio Gaia)
- Четворна бисмут-съдържаща, при информация за АБ прием.
- АБ тестувана тройна терапия.

В.2. Адекватно лечение на персистиращите форми.

С прилагане на: АБ-тестувана четворна терапия или;

Четворна рифабутин-базирана + левофлоксацин

В.3. Лечение на хроничното възпаление с ИПП

В.4. Лечение на ЖДА и/ или Vit. B12 дефицитна анемия + НР ерадикация

Г. Наблюдение

Г.1. Ендоскопско наблюдение на пациентите с премалигнени лезии

Г.2. Мониториране на инфекцията до успешно излекуване и контролиране 1 път в годината

Д. Профилактика

Д.1. Първична профилактика

- ранно адекватно и ефикасно лечение на НР-инфектираните индивиди
- рано скриниране на рисковите групи за стомашен рак чрез гастро-панел теста ФГС индентифициране на високо рисковите групи
- контролиране на допълнителни рискови фактори
 - рационално хранене
 - диетичен начин на приготвяне на храната
 - разумен начин на живот
 - повишена физическа активност и спортуване
 - нормализиране на ИТМ
 - изключване на тютюнопушене и приема на алкохол

Д.2. Вторична профилактика

а) предпазване от инфекция с НР, чрез:

- подобряване на хигиенния статус,
- статуса на устната кухина и зъбите.
- повишаване на социално-икономическия статус и здравната култура.

б) ранно диагностициране на НР инфекцията при всички:

- суспектни индивиди
- диспептични пациенти с епигастрална болка
- с неясна ЖДА
- с промени в оралния и зъбния статус.

Включване на серологичното изследване или фекалния АГ тест в задължителния профилактичен ежегоден лабораторен минимум. Ежегодни профилактични прегледи от дентален специалист с насоченост за изследване на НР в устната кухина.

в) Масов скрининг, особено сред младите хора под 30 год., преди развитие на пренеопластични лезии. Серологичен скрининг сред индивидите с нисък социално-икономически статус (безработни и пенсионери), малцинствени етнически групи, най-вече ромите, пушачи и консумиращи алкохол. Скринингово изследване на НР в дентална плака и слюнка.

г) **Скрининг сред рисковите групи** чрез гастро-панел теста за идентифициране на високо рисковите групи

д) **Ранно адекватно успешно лечение на НР инфекцията** както и проследяване резултатите от НР ерадикацията до пълно излекуване на инфекцията.

е) При персистиращите форми прилагане на културелно изследване и провеждане на АБ-тестувана терапия

ж) Провеждане на химиопрофилактика при рисковите групи пациенти с премалигнени лезии с продукти на фолиевата киселина, антиоксиданти аспирин и НСПВС.

з) Ранна ендоскопско-морфологична диагноза на пренеопластични лезии на стомашния рак.

- атрофичен гастрит
- ИМП
- дисплазия. При тежка дисплазия, извършване на ендоскопска субмукозна резекция или оперативно лечение.
- аденоматозен полип с извършване на ендоскопска полипектомия.
- СЯ с дисплазия

и) извършване на ендоскопия сред рисковите пациенти определени чрез гастро-панел теста – пациентите от група В и група С.

й) извършване на профилактична гастроскопия

- у индивида с фамилен анамнез за стомашен рак или полипи на ГИТ
- у индивида с минимални диспептични или без оплаквания след 50-годишна възраст

Д.3. Третична профилактика

- Осъществяване на клинично и ендоскопско наблюдение на рисковите пациенти за стомашен рак.
- Организиране и реализиране на функциониращ диспансерен регистър, включващ следните рискови пациенти с доказана инфекция с НР:
 - пациенти с персистиращи форми на НР инфекция
 - пациенти с атрофичен гастрит
 - пациенти с ИМП, огнищна или дифузна
 - пациенти с атрофичен гастрит и дисплазия - лека, средно тежка и тежка
 - полипи (смесена характеристика и аденоматозни)
 - стомашна язва с дисплазия
 - vit B12-дефицитна анемия с атрофичен гастрит
 - с предишни стомашни операции
 - оперирани заради стомашен рак
 - със стомашни полипектомии

5. ОБСЪЖДАНЕ

Характеристични особености на НР инфекцията

От нашите данни следва, че жените са по-често са засегнати от инфекция с НР. Противоположно на нашите резултати са тези на S. Sasidharan и съавт. (2012), които установяват, че честотата на НР инфекцията е статистически достоверно по-висока сред мъжете (51,9%), отколкото сред жените (33,1%; $p < 0,05$). Видно, че при мъжете преобладават 50-59 годишните, следвани от 70-79 г. При жените най-голям дял имат участниците от 50-69 години, като са разпределени поравно в двете декади. Наблюдава се тенденция за повишаване честота на откриване на инфекцията с възрастта, т.е. с нарастването на възрастта се увеличава риска от развитие на инфекцията. Най-атакуваната възраст от инфекцията е между 50-79 г. Наблюдава се ефект на кохортата според раждането, който е наблюдаван и от други автори (Wex и съавт. 2011 г.), а именно повишаване на честотата с повишаване на възрастта, като пика на инфекцията е между 50-80 години. Ние установяваме, че по-висок риск от инфекцията има в най-младата възраст под 30 години и във възрастта над 70 години. По данни на предишно наше проучване /8/, установяваме по-висока е честотата на НР инфекцията в по-млада възраст, като пик на инфекцията се отчита в декадата от 40-49 г. На лице е застаряване на инфекцията и това сме склонни да обясним вероятно с асоциираната по-сериозна гастродуоденална патология.

По отношение на местоживеене, почти $\frac{3}{4}$ от пациентите живеят в града и много малка част в селото. Тези данни дават основание, макар и спекулативно да се направи извод, че НР инфекцията се среща по-често сред градското население.

При сравняване с контролната група е налице една тенденция за по-често засягане на малцинствените етнически групи, особено ромите.

Установява се, че инфекцията е много по-честа сред семейните в 71% , като $\frac{1}{3}$ от тях са семейства с повече от три члена. Това се явява предпоставка за вътресемейно предаване на инфекцията и увеличаване честотата на инфектираните.

Честотата на инфекцията след ендоскопираните пациенти за последните 5 год. в клиниката е 32,26 %, По данни на предишно наше проучване (8), честотата на НР инфекцията е 51,27 %, т.е по-висока. През последното десетилетие има литературни

данни, които също сочат намаляването на НР инфекцията (Chen и съавтори 2012 г.). Особено в развитите страни, по данни на Siboni и Jones (2012 г.), където честотата се движи между 10 – 30%. Склонни сме да обясним нашите резултати с непрекъснато подобряващите се социално-икономически условия на живот в нашата страна. Според Jones и съавтори (2012), честотата на НР инфекцията намалява и това е свързано с пониската заболяемост от ПЯ и нейните усложнения. Подобни са и нашите данни за намаляване честотата на ПЯ, както и ПЯ асоциирана с НР инфекция. В последните 5 години се наблюдава подчертана тенденция за намаляване общо на ПЯ, както и на ПЯ свързана с НР, както ДЯ, така и СЯ, а така също и лек превес на СЯ. Това най-вероятно е резултат на разполагане с богат арсенал от ИПП за лечение на ПЯ, както и на своевременно диагностициране и успешно лечение на НР инфекцията. Нашите резултати сочат намаляване честотата на НР паралелно на намаляване честотата на ПЯБ. Честотата на НР инфекцията сред диспептичните пациенти с бенигна гастродуоденална патология е близо 15% и това е сравнително ниска честота. Отново се наблюдава същата тенденция за намаляване на честотата на НР инфекция и сред диспептичните пациенти. Съществуват по-малко литературни данни относно честота сред диспептични пациенти. Albertus и сътр. (2012 г.) съобщават за 46% честота на НР инфекцията, тествани серологично. Повече от 2/3 от пациентите съобщават за епигастрална болка, която се оказва водещ клиничен симптом, следват по честота други клинични симптоми. Спорен е въпросът има ли НР инфекцията своя специфична клинична картина или това е клиничната изява на асоциираната гастродуоденална патология? Selgrad и съавтори (2008), смятат, че само една малка част от пациентите с епигастрална болка имат ПЯБ, а останалите влизат в групата на НЯД. Безспорен е факта, че след проведено АБ-лечение пациентите съобщават за определено повлияване на клиничната симптоматика. Нещо повече, ние намираме, че липсата на епигастрална болка се явява най-силния предиктор за благоприятен отговор от ерадикационно лечение. Най-често заболяване, съчетано с НР инфекция е хроничния гастрит – 77%, следвано от ЖДА – 7% и ПЯБ – 5%. Интересен факт е, че асоциираната ЖДА е честа причина за откриване на НР инфекцията и изпреварва ПЯБ. Приблизително в 40% от случаите НР инфекцията е съчетана с атрофичен гастрит и в 19,3% се касае за ХАГ с ИМП. Тези наши резултати са сходни с тези на Zou и съавтори (2011). Всички случаи с ХАГ и ХАГ с ИМП и дисплазия са оценени като случаи с премалигнени лезии, рискови за развитие на СР. Затова са включени в регистъра на рисков пациент с НР инфекция асоциирана с премалигнени лезии и подлежат на диспансерно наблюдение.

При анализиране на данните от сравняване на основната клинична група, с контролната група може да се направи следния коментар: с нарастването на възрастта са увеличава риска от развитие на НР инфекция. По-висок риск от НР инфекция има в най-младата възраст - под 30 години и възрастта над 70 години. По отношение на икономическия статус пенсионерите с повишаването на възрастта повишават риска от инфекция с НР. Пациентите със среден социален статус също имат по-висок риск за развитие на НР инфекция. По отношение на поведенческите фактори се счита, че тютюнопушенето и употребата на алкохол са фактори с повишен риск за НР инфекция т.е. те са предиктори за наличието на НР инфекцията. Епигастралната болка не се явява специфичен симптом на НР инфекцията, не е предиктор, но от друга страна, липсата ѝ не изключва наличието на НР-инфекция. Въз основа на нашите данни, с изведените предикторите за НР инфекцията, следва да се тестват за НР инфекция индивиди с посочените характеристики.

Стойност и точност на диагностичните тестове

При сравняване на културелното изследване с останалите тестове – видно е, че хистологичния и уреазния тест показват висока чувствителност – 93,8% следва културелното изследване – 75% и фекалния антигенен тест – 62,5%. По отношение на специфичност и трите теста показват специфичност – 89%, Става ясно, че културелното изследване има най-висока цялостна точност – 91,9%, следва хистологичния и уреазния – 90,3% и най-ниска за фекалния антигенен тест – 58,1%. Manguso и съавтори (2011) също намират, че културелното изследване притежава най-висока обобщена точност – 92,5% за диагностициране на НР инфекция в сравнение с други рутинни тестове В различие от нас Seken и Kalemі (2011) установяват, че фекалния АГ-тест имат по-висока точност – 80% и може да се прилага като прецизен и точен тест за диагностика на НР инфекция преди ерадикация. Нашите резултати показват, че на фекалния тест не може да се разчита при мониториране на инфекцията.

Оценка на PCR на НР в биоптат и други диагностични тестове. Този тест показва чувствителност 95,8%, специфичност – 78,4% и цялостна точност 85,7%. PCR в биоптат- качествено изследване има по-висока чувствителност от хистологичното изследване и доста по-висока от уреазния тест. Z.Ou и съавтори (2013) считат, че изследването с PCR в стомашен биоптат за диагностика на НР инфекция е по-чувствително от рутинните - хистологично, бърз уреазен тест и дихателен тест. Същият

тест е използван за доказване на НР в дентална плака и е толкова надежден, колкото и дихателния тест с C13 урея. Като цялостна диагностична стойност – 85,2 % той се нарежда след хистологичното изследване. Нашите резултати са близки до тези на Kim и съавтори (2013). Същите съпоставят значимостта на няколко диагностични метода за диагностика на НР-инфекция. Тези резултати извеждат двата метода като такива с висока диагностична стойност, с висока обща цялостна стойност и в случаите с чести рецидивирани НР инфекция с така наречените персистиращи форми е необходимо да бъдат приложени с цел сигурна и точна диагностика. В спорни случаи, има или няма НР инфекция, е необходимо те да бъдат приложени като верификационен метод. Предимство има културелното изследване във връзка с опциите за АБ-тестуване и прилагане на таргетна терапия. От скрининговото и паралелното изследване на НР дентална плака става ясно, че е висока честотата на инфекцията в устната кухина и тя съответства на честотата на инфекцията в стомаха. Тези резултати ни карат да възприемем тезата, че устната кухина може би се явява резервоар на инфекцията и по-точно за трансфер към стомаха и е източник за реинфекция и рецидив у безсимптомни пациенти. Тези наши резултати налагат извода, че контролирането на денталната плака би намалило честотата на повторната инфекция. Установяваме корелация между присъствието на НР в стомаха (уреазен тест, хистологично изследване) и в устната кухина (дентална плака, слюнка). Считаме, че наличието на НР в денталната плака не оказва влияние на ерадикацията, но най-вероятно е отговорен фактор за рецидив и реинфекция.

Антибиотична резистентност

Обща микробна резистентност се установи в близо 70% от случаите (5 наивни и 4 лекувани). При анализа на нашите резултати е видно, че наличието на АБ-резистентност във всички случаи корелира с неуспешна ерадикация. Това налага извода, че и след една неуспешна ерадикация трябва да се подходи към АБ-тестувана терапия. Тя се явява оптимално успешната персонализирана терапия. Предписването на една и съща терапия, не би следвало да се допуска, тъй като това повишава АБ-резистентност и води до развитието на полирезистентност към два и повече АБ, както е в нашите случаи. Макар, че е малка бройката на пациентите, това са случаи които са имали най-малко по две неуспешни СТТ. От друга страна при 61,55% от нашите случаи имаше налична информация за предварителна употреба на АБ – предимно макролиди..

При наивните ни пациенти, при 5 от 9 случая – 55,5%, т.е. при повече от половината се установи АБ-резистентност. При 22,2% от случаите това е резистентност към кларитромицина и метронидазола. По данни на Боянова (2011) резистентността у нас варира. Така например резистентността към Метро у нетретирани възрастни, третирани възрастни и нетретирани деца е респективно: 26.5%, 50.8% и 16.2%. Резистентността към Кла е съответно 18.4%. 45.2% и 19.2%. Нашите резултати са близки до тези на Karczewska (2011 г.), която сочи, че общо 48.6% от щамовите са резистентни към Кла, съотношението с вторичната резистентност е по-високо- 66.7% в сравнение с първичната резистентност, която е 22%. Като се има предвид националните ни данни и нашите данни се вижда, че АБ-резистентност определено нараства в последните години, както първичната, така и вторичната. Това е свързано от една страна с повишената употреба на АБ и от друга страна с предписването на едни и същи ерадикационни схеми и то най-вече на многократно предписване на СТТ с участието на кларитромицин. В аспект на нашите данни за твърде висока първична и особено вторична резистентност, ние считаме, че след първо неуспешно лечение, провеждането на ендоскопско изследване с последващо културелно изследване с антимикробно тестване, трябва да се приеме като оптимална опция преди даване на втора линия терапия, защото шанса от наличие на резистентни щамове е висок над 60%. Затова ние апелираме за извършването на културелно изследване с антибиотично тестване във всички случаи на неуспешна СТТ, кларитромицин-съдържаща.

Лечение на НР инфекция

Въпреки многото приложени терапевтични режими, идеалният терапевтичен режим не е намерен и не е открит. Когато се прави цялостна глобална оценка на ефективност на един терапевтичен режим, освен терапевтичен ефект, трябва да се има и предвид и следните други обстоятелства – наличие на странични действия, комплайнс на режима, опростеност на режима и не на последно място - цена.

Съгласно литературните данни инициалното лечение на НР инфекцията обичайно е неуспешно в 20% от пациентите. В последните 10 години резултати от ерадикационната терапия и най-вече от СТТ са неприемливи, разочароващи под 80%. Всяко следващо ерадикационно лечение е по-малко успешно в 70 – 76% от случаите и всяка следваща терапия е с по-малки шансове да ерадикира НР инфекцията. Възможностите на III и IV линия ерадикационна терапия са под 60%. Основната

причина е АБ резистентност и най вече към базовия АБ – Кларитромицин. Една от основните задачи днес в терапията на НР инфекцията е да се намали до минимум честотата на неуспешната ерадикационна терапия.

Характеристика на приложения терапевтичният режим:

Стандартна тройна терапия - като първа линия терапия

Показва нисък незадоволителен терапевтичен ефект – 53,4 % РР и 42 % ИТТ. Явява се скъпоструващ режим с не малко странични действия – близо 50%. СТТ е режим с най-ниска терапевтична ефективност, която статистически значимо се различава по ефективност от всички четворни ерадикационни режими. Нашите резултати от СТТ са близки до тези на други автори. Sezikli и съавтори (2012 г.) съобщават за ефект от СТТ в 45% ИТТ и 47,4% РР. По-високи резултати, над 90% ефект от СТТ са получени от N. Ueki (2009) и Kawali (2008) с 10-дневна продължителност, без кларитромицин, във вариант (ИПП + амоксицилин + метронидазол).

Четворна ерадикационна терапия терапия – като първа линия терапия

Четворна бисмут-съдържаща терапия показва обща ефективност – 84,6% РР и 62% ИТТ с 95% ИД. Приложени като втора линия терапия показва обща ефективност - 81,25%. Този режим се явява ефективен за първа линия, но по-ефективен за втора линия терапия след неуспешна СТТ или секвенциална от първи ред, особено в случаите където определено се подозира или доказва АБ-резистентност към кларитромицина или информация за чест прием на макролиди. Обобщената ефективност от четворната бисмут-съдържаща терапия е статистически значимо по-висока, спрямо СТТ. Подобни са резултатите и на други автори (144.20).

Секвенциална от I ред конвенционална

Нашите резултати показват ефективност 84,6% РР и 68% ИТТ с ИД от 53 – 68%. Комплаенс – 76,6%; странични действия – 35,48%, цена – 102,70 лв.

Резултати получени от нас са по-ниски от очакваните и цитираните в литературата/ 71, 72, Gatta (2013) и Gisbert (2010) съобщават за ефективност над 90% от секвенциалната терапия. Данни от мета-анализи от Европа и Азия (71, 115, 116). показват съответно 87,6% и 84,3% честота на ерадикация, резултати подобни на нашите. В друго наше проучване ние получаваме резултати за още по-ниска честота на

ерадикация със секвенциален режим – 76%. В клиничен център от Турция – страна съседка, (175) съобщават за успешно лечение в 71,4%.* Склонни сме да мислим за някои особености в патобиологията и геномиката на щамовете, които са изолирани у нас и които вероятно по-трудно се поддават на ерадикация, заради микробна резистентност. Lim и съавтори (2013) докладват за резултати от секвенциална терапия РР и ИТТ съответно в 76,8% и 75,6%, които са по-ниски от нашите. Въпреки неоптималните получени от нас резултати, подобно на други автори (104, 105), считаме, че секвенциалната терапия е по-успешна от СТТ.

Секвенциална от I ред с пробиотик

Съществуват литературни данни (15,56,153,160,224), които показват, че прибавянето на пробиотик като адювантна терапия към ерадикационния режим подобряват крайния резултат от лечението. Счита се, че ефекта на пробиотика е предимно в посока редуциране на страничните действия без засягане на НР ерадикация (Lioneti и сътр., 2007 г.). В същото време се появиха и съобщения, че определен вид млечно-кисел бактерии, като *Lactobacillus reuteri* води до подтискане на колонизацията с НР на човешкия стомашен епител и имат свойството да инхибират нарастването на НР и в крайна сметка на редуцират инфекциозния товар (Hamilton-Miller, 2003 Francavila 2008). Тези данни ни дадоха основание да прибавим към конвенционалния секвенциален ерадикационен режим пробиотик *Lactobacillus reuteri* - хранителна добавка – Bio Gaia. С приложеният от нас секвенциален режим с пробиотик се постигна по- висока ефективност – 90% РР и 61% ИТТ. в сравнение с конвенционалния секвенциален режим като I-ва линия терапия. Наблюдават се много по-малко странични действия – 11% в сравнение с всички останали режими. При нито един пациент не е регистрирана диария като странично действие. Прави впечатление, че добре се понася самочувствието на пациента е по-добро. Добре со появяват клиничните симптоми. Имаме наблюдения и считаме, че режимът ще бъде по-успешен, ако приемът на пробиотика е по-продължителен – около 1 мес., т.е. да продължи след антибиотичното лечение, като се надяваме, че ще се повиши ерадикационната честота. Същият режим притежава добър комплайнс – 87,4% и разумна цена.

Подобно на други автори (200,201), считаме че изборът на ИПП и дозата са от съществено значение за крайния ерадикационен ефект. Приложеният от нас езомепразол-базиран секвенциален режим с пробиотик (Bio Gaia) и доза два пъти по 40

мг. на езомепразол се явява по-ефективен и по-оптимален от конвенционалния ерадикационен режим и този с пробиотик. Постигната е обща ефективност 94,2%, а при наивните пациенти – 97%.

Четворна конкомитантна, без бисмут терапия

Тази терапия показва подобен ефект на секвенциалната конвенционална терапия от I-ви ред. С този режим е постигната ефективност 85,7%, комплайнс – 82%, странични действия – 35,7% и цена 147,60 лв.

Явява се значимо по-добър от СТТ. Нашите данни се доближават до литературните данни (101,105). Lim и сътрудници (2013 г.) , които съобщават за 81,3% РР и 80, 8% ИТТ. Подобно на други автори/ 101/ и ние считаме, че този режим има някои предимства пред секвенциалния, по лесно се възприема и изпълнява от пациентите, явява се по-опростен режим с по-добър комплайнс. Това подобно на други автори ни дава основание да предложим този режим като алтернатива на секвенциалния Zullo и сътр. (2013 г.) сравняват ефекта на четворната конкомитантната, секвенциална и хибридна терапия и съобщават следните резултати съответно 85,5% и 91,6% след конкомитантна, 91,1 и 92,1% след секвенциална и 80% и 85,7% след хибридна.

Левифлоксацин-базиран секвенциален режим от II-ри ред

Този терапевтичен режим е приложен най-вече в случаите след неуспешна СТТ и секвенциална I-ви ред терапия, като втора линия, както и в случаите на подозирана кларитромицинова резистентност. С този режим е постигната ефективност 87,3%, комплайнс – 80%, странични действия – 36% и цена 89,64 лв. Режимът е приложен и при 10 наивни пациенти с честа употреба на АБ като I-ва линия терапия и е отчетен 90% ефект. Цялостната обобщена ефективност на левифлоксацин-базирания секвенциален режим от II-ри ред, включително цена, комплайнс и странични действия е по-висока в сравнение със секвенциалния режим от I-ви ред, като разликата е статистически значима. Разработения от нас във вариант секвенциален Левифлоксацин-базиран режим е по-ефективен и от прилаганата тройна лево-базирана втора линия терапия по литер. данни*- постигнатите от нас резултати с този режим приложен като втора линия (секвенциален вариант) така и като първа линия терапия (секвенциален и хибриден вариант) показват, че е оптимален и успешен ерадикационен режим. Може да се приложи както при наивни, така особено и при пациенти с честа АБ употреба, както и в райони с честота на кларитромицинова резистентност над 15%, какъвто район се

оказваме ние, съгласно нашите данни за резистентност. В литературата липсват резултати от лечение с Левофлоксацин-базиран секвенциален или хибриден режим.

Рифабутин-базиран ерадикационен режим – III линия терапия

Този режим е известен и се приема като спасителна терапия. Проведен е при сравнително малък брой пациенти които са имали две и повече от две неуспешни предшествващи терапии. Той е приложен във вариант тройна и четворна терапия. Комбинацията: ИПП + Амоксицилин + Рифабутин + Левофлоксацин се явява една много успешна терапия, с висока ефективност – 80% ПП, и 67% ИТТ, комплайнс – 80%, странични действия – 40% и цена – 111 лв. Показва добра характеристика, оптимална ефективност и е успешна терапия след две и повече неуспешна. Gisbert и сътр. (2013), също считат, че кази терапия е най-успешна при рефракторни на лечение случаи. Особено във вариант четворна с включването на левофлоксацина, който най-вероятно повишава крайния ефект на терапията. Заради повечето странични действия тази терапия трябва добре да се преценява. Налага се да бъде резервна терапия и заради създаването на резистентност към рифабутин – антибиотик със стратегическо значение като туберкулоостатик. В този аспект за предпочитане е АБ-тестуваната терапия.

Резултатите от лечение с ИПП и пробиотик (Progastrin), без участието на АБ са неприемливи и под очокванията ни. Следва, че не можем да лекуваме НР инфекцията само к пробиотик, безучастието на АБ. Възможно е да модифицираме крайния резултат от лечението, като проведем претретиране с пробиотик за един месец, след което да проведем АБ лечение.

При анализиране на терапевтичната ефективност на отделните режими, след като се съпоставят, като се има предвид страничните действия, комплайнс и цена стигнахме до следните изводи: Четворната ерадикационна терапия във вариант секвенциална или конкомитантна е значимо по-ефективна терапия от СТТ. Това ни дава основание да заменим СТТ с четворна (секвенциална или конкомитантна). Да предложим четворната ерадикационна терапия като най- удачна за първа, втора и трета линия терапия. В предвид нарастващата резистентност към кларитромицина, както и оптимистичните резултати от левофлоксацин – базираната четворна терапия я предлагаме като алтернатива на секвенциалната от I-ви ред, където кларитромицина да се замени с левофлоксацин като първа линия терапия (секвенциален или хибриден вариант).

Оптимизираният секвенциален ерадикационен режим с пробиотик Bio Gaia е успешен и икономически рентабилни се препоръчва за първа линия терапия

АБ-тестуванa терапия е най-успешната терапия, със 100 % ефект, приложена както тройна, така и четворна. Тя се явява персонализирана, таргетна терапия и трябва да бъде предпочетена дори и в случаите като инициална терапия, когато се подозира АБ-резистентност. Тя се оказва ефективна и икономически рентабилна пред СТТ и пред всякаква друга емпирична терапия. След две неуспешни терапии задължително трябва да се проведе АБ-тестуваната, каквато е и препоръката на Маастрих III и IV консенсус. Ние считаме, че идеалната първа линия терапия е АБ-тестуваната тройна терапия, а оптималната II-ра и III-та линия терапия е АБ-тестуваната четворна терапия.

Персистиращите форми на НР инфекция

Пациенти с персистиращи форми на НР инфекцията са рефрактерни на лечение имат неуспешни терапии, чести рецидиви и реинфекции.

Персистиращите форми на НР инфекция са тези случаи, които не се поддават на лечение въпреки прилагането на ерадикационни режими и се доказват в продължение на 2 години след първа неуспешна терапия. Счита се, че една от основните причини за развитието на персистиращите форми е неадекватното и/или инсуфициентно лечение. Нашето наблюдение показва, че често явление е повторното назначаване на един и същ ерадикационен режим, в случая СТТ, което е една от основните причини за развитието на вторична АБ-резистентност и като краен резултат персистиране на НР инфекцията. Развиването на фенотипната АБ-резистентност е отговорна за персистирането на инфекцията, въпреки, че е преодолима и реверзибелна. Други причини са инсуфициенцията по отношение на продължителността на терапията, прекъсване на режима, наличие на странични действия, лош коплайанс, неадекватна доза, както и неадекватно рН на стомаха. В този аспект считаме, че избора на ИПП и дозата е от съществено значение за успешно лечение.

По литературни данни (134) честота на персистиращата НР инфекция се движи между 15-30% от случаите. Нашите данни сочат близо 12% от случаите.

Muller и съавтори (2011 г.) считат, че персистиращата инфекция с НР предразполага към повишен риск от стомашен рак. Персистиращите форми създават условия за персистиране на хроничното възпаление и прогресия до атрофия на лигавицата. В този

аспект те се явяват рискови за развитие на СР. Резултатите от нашето наблюдение са в подкрепа на литературните данни. При всички случаи се установи атрофичен гастрит и ИМП и пациентите ни са в повишен риск за развитие на СР. Всички са регистрирани като рискови пациенти и подлежат на диспансерно наблюдение, включващо ФГС контрол и мониториране на инфекцията. В този аспект ние предлагаме случаите с персистираща НР инфекция да принадлежат към рисковите групи за развитие на СР и подлежат на активно наблюдение с оглед превенция на стомашния рак. Предлагаме към рисковите групи да се включат пациентите с повече от две неуспешни ерадикации и значима гастродуоденална патология.

С цел да не се допуска развитие на персистиращи форми, сме разработили подход за управление – т. нар. Стъпкова стратегия

Комплайнс на терапевтичния режим

Спазването на терапевтичния режим е важна и съществена част от цялостната ефективност на приложеният ерадикационен режим. Най-общо казано неспазването на терапевтичния режим, допускането на пропуски в броя на приеманите лекарства, прекъсването на терапията корелират с неуспешното лечение. Първоначално пациентът, трябва да бъде добре мотивиран и аргументирано подготвен от лекуващия лекар за провеждане на ерадикационно лечение, да бъде информиран какво може да се случи, какви странични действия да очаква. Също така да му бъдат дадени конкретни практически съвети за придържане към терапевтичния режим. Това нещо може да се осъществи, ако е налице контакт и диалог между лекуващия лекар и пациента. От нашите данни става ясно, че не е за пренебрегване контакта на пациента с лекуващия лекар както в началото така и в края на лечението. Не случайно 65% от пациентите отговарят, че в голяма степен контакта с лекуващия лекар повлиява благоприятно крайния изход от лечението.

Качество на живот

В литературарата има единични съобщения и резултати относно изследване качеството на живот на пациенти с гастродуоденална патология и НР-инфекция.

Inove и съавтори (2010 г.) са от малкото, които съобщават резултати относно изследването на качеството на живот на пациенти с НР-инфекция съчетана с гастродуоденална патология. Массоні и съавтори (2009 г.) проследяват резултатите за 6-7 години след НР-ерадикация в две групи болни с ДЯ и ФД. Подобни на тях и ние също отчитаме редуциране и подобряване на клиничните симптоми след успешно лечение в сравнение преди ерадикация на инфекцията.

Инфекция с *H.pylori* и стомашен рак

Нр-инфекция е основен рисков фактор за стомашен рак в 70 – 95 % от всички случаи на стомашен рак. Инфекцията с Нр се възприема като най-силно доказан рисков фактор за човешкия некардиален стомашен рак. В този аспект нейното елиминиране е най-много обещаваща стратегия да намали честота на СР. НР инфекцията действа като хронично възпалителен стимул индуциращ прогресията от гастрит до стомашна атрофия и след това до стомашен рак. Връзката между НР-инфекцията и СР е многократно доказана в епидемиологични, експериментални и клинично-проспективни проучвания. НР-ерадикация е една от най много обещаващите превантивни стратегии в борбата срещу СР. Ерадикацията е много ефективния подход за превенция на СР. Lee и съавтори (2008 г.) отчитат, че НР-ерадикацията има съществено нарастващо значение за първичната и особено вторичната профилактика за стомашен рак. Uanaoka и съавтори (2009 г.) установяват, че ранната ерадикация на НР превенцията на СР е успешна в експериментални проучвания с монголски джирбери и мишки. Данни от мета-анализи сочат, че след ерадикация релативният риск за СР е 0,65 (от 6 проучвания, проследявани за период от 4 до 10 г.). Ерадикационното лечение е успешно при превенцията на СР ако то се проведе преди развитието на пренеопластичните лезии. Има абсолютни индикации за НР-ерадикация в случаи на висок риск за стомашен рак: Според Маастрих IV Консенсуса (21) успешната ерадикация е шанс за превенция на стомашния рак. Въз основа на нашето наблюдение, резултати от лечение на НР инфекция и литературните данни сме изготвили подход и алгоритъм за действие при пациенти с НР инфекция и значима гастродуоденална патология. Насочили сме нашите усилия към масово скриниране на съмнителните групи за установяване на инфекцията, ранна диагностика, адекватно наблюдение и най-вече успешно излекуване на инфекцията и нейното мониториране. Дали сме акцент на препоръчените мерки за профилактика на НР инфекцията. Считаме, че стратегията „Тествай и успешно ерадирай“ е стъпка напред в превенцията на стомашния рак.

6. ИЗВОДИ:

1. Установи се, че честотата на НР-инфекция сред ендоскопиранит е 32,3 %, а делът на НР(+) с ГДС и бенигна гастродуоденална патология е 14,9 %. В 83 % от случаите НР инфекцията е асоциирана с хроничен гастрит и в 17% с ПЯБ.
2. Диагностичната точност на културелното изследване и дихателния тест спрямо останалите диагностични тестове е съответно 91,9% и 98%.
3. Доказа се АБ-резистентност при нетретирани пациенти в 55,5% и при всички третирани, съответно, резистентност към кларитромицин в 22,2 % сред нелекуваните и в 75% сред лекуваните.
4. Най-честият режим, след който се установи АБ резистентност е СТТ. Най-честите АБ към които се установи резистентност след СТТ е кларитромицин в 75% и метронидазол също в 75% от случаите.
5. Четворната ерадикационна терапия – секвенциална или конкомитантна е успешен ерадикационен режим за първа, втора и трета линия терапия на пациенти инфектирани с НР.
6. Секвенциалната терапия в комбинация с пробиотик Bio Gaia е оптимален терапевтичен режим с 90 % ефективност и с най-малко странични действия.
7. Левофлоксацин-базираният секвенциален режим показва висок ерадикационен ефект- 87,3 % и е терапия на избор след едно неуспешно лечение. Подходящ е и за I-ва линия терапия в случаите на чест прием на макролиди.
8. АБ-тестуваната терапия е най-успешната терапевтична стратегия със 100% ефективност, приложена като тройна терапия. Тя е по-ефективна и рентабилна пред всички емпирични терапии.

1. Приноси на дисертационния труд:

Научни приноси с практическо-приложна стойност

- 1.** Въведени са в рутинната клинична практика всички методи за инвазивна и неинвазивна диагностика на инфекцията с *Helicobacter pylori*
- 2.** Предложен е подход за скрининг, диагноза и поведение при пациенти с горно-диспептичен синдром, съмнителни за НР-инфекция
- 3.** Въведени са в рутинната клинична практика всички терапевтични режими за ерадикация на инфекцията с *Helicobacter pylori*, разработени са и алтернативни варианти
- 4.** Въведена е и възприета в клиниката е квадритерапията като най-оптимална ерадикационна терапия за I-ва, 2-ра и 3-та линия
- 5.** Въведен е в рутинната практика оптимален ерадикационен режим комбиниран с пробиотик като адювантна терапия за I-ва линия лечение на пациенти с НР-инфекция.
- 6.** Въведена е в клиничната практика културелно водената с АБ-тестуване персонализирана терапия като най-успешната ерадикационна терапия
- 7.** Разработен и предложен е подход за избор на ерадикационна терапия и алгоритъм за лечение на пациенти с *Helicobacter pylori* за I-ва, 2-ра и 3-та линия
- 8.** Предложен е комплексен подход за действие при пациенти с персистиращи форми на НР инфекция
- 9.** Предложено е към рисковите групи за стомашен рак да се добавят и пациентите с персистираща НР инфекция и значима гастродуоденална патология.
- 10.** Предложен е подход за скрининг, диагностика, лечение, наблюдение и профилактика на рисковите пациенти за стомашен рак и е създаден действащ регистър. към Клиниката по гастроентерология на МУ – Варна
- 11.** Разработен е въпросник за оценка качеството на живот на пациент с НР-инфекция преди и след лечение

2. Публикации, свързани с дисертационния труд:

1. М. Георгиева-Шакола. **М. Стамболийска**, *Helicobacter pylori* – предизвикателство на XX в. гастроентерологията – студия, 1997 .
2. **М. Stamboliyska**, V. Glinkova. M. Atanassova, Treatment of *Helicobacter pylori* – positive peptic ulcer disease with Clarithromycin, *Scr. Sci. Med.*, Vol 29, Suppl. 3 (1997); 67-70
3. **М. Стамболийска**, И. Коцев, Хеликобактерпилорна инфекция, В Наръчник по хепатогастронтерология за фамилния лекар, под редакцията на проф. З.Кръстев, София, 2002, 46-47
4. **М. Стамболийска**, И. Коцев, Хеликобактерпилорна инфекция, Тетрадка за студенти по хепатогастронетерология, 1 част, под редакцията на проф. З. Кръстев и доц. Коцев, Кюстендил, 2001, 131-134
5. **М. Стамболийска**. Секвенциална терапия – действителна алтернатива за лечение на инфекция с Хеликобактер пилори. *GP news* 2011; 5/32:24-27
6. **М. Stamboliyska**, I. Shalev, I. Kotzev. Ten day sequential regimen for *Helicobacter pylori* eradication. *Scr.Sci.Med.*, 2011, 5-7
7. **М. Stamboliyska**, I. Kotzev, P. Kolova, Succssesful gastric cancer pervention, *Scr. Sci. Med.*, 2012, vol.44\2\88-91
8. **М. Stamboliyska**, Y. Gaziev, I. Kotzev, The relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastroesophageal reflux disease, *Bulgarian Medicine*, 2012, II, III, 2012, 12-17
9. **М. Stamboliyska**, I. Kotzev, Esomeprazole based sequential regime and probiotic for treatment *Helicobacter pylori* infection, *Scr. Sci. Med*, 2013, II, 61-65.
10. **М. Stamboliyska**. Prevention of Gastric cancer, *Bulgarian Medicine*, 2013,3,3:4-11
11. **М.Стамболийска**, Антибиотична резистентност. Нов поглед към антибиотичната терапия, *GP news* 2013,10, 26-27.
12. **М. Stamboliyska**, I. Shalev et all, Monitoring of cases of chronic persistent infection with *Helicobacter pylori*, *J IMAB*,2014, in print.

Научни съобщения и доклади наши и международни форуми, свързани с дисертационния труд

1. **М.Стамболийска**, Терапевтична резистентност на инфекцията с *Helicobacter pylori*
Научен доклад Национална конференция- Атуална гастроентерология и хепатология, Варна октомври, 2008.
2. **М.Стамболийска**, Секвенциална терапия – успешна алтернатива за лечение на на инфекцията с *Helicobacter pylori* – доклад на Юбилейна научна конференция Пловдив, октомври 2009.
3. **М.Стамболийска**, Съвременна диагностика на инфекцията с *Helicobacter pylori* , симпозиум Nexium club, март, 2010
4. **М. Стамболийска**, Съвременно лечение на инфекцията с *Helicobacter pylori*, доклад на симпозиум Варненско лято в гастроентерологията, юни 2011.
5. **М. Stamboliyska**, I. Shalev, I. Kotzev. Ten day sequential regimen for *Helicobacter pylori* eradication. Archive of the Balkan Med.Union, 2011, 5
6. **М. Stamboliyska**, Gastric cancer prevention, EAGEN BSG PostgraduateCourse Inflammation and cancer in the GIT, Golden sands , Varna,2012 abstr. Book 31
7. **М. Стамболийска**, Езомепразол базиран секвенциален режим с пробиотик Био Гая в съвременно лечение на инфекцията с *Helicobacter pylori*, симпозиум Nexium club, март, 2012.
8. **М. Стамболийска**, Мястото на културелното изследване в диагностиката на инфекцията с *Helicobacter pylori*, симпозиум на фирмата EGIS, декември, 2012
9. **М. Стамболийска**, Антибиотична резистентнос в лечението на инфекцията с *Helicobacter pylori*. Нов поглед в терапията, симпозиум на фирмата Astra Zeneca, март 2013.
10. **М. Стамболийска**, Ерадикационни режими за лечение на инфекцията с *Helicobacter pylori*, конференция, Гастро форум, Варна,октомври,2013

С Благодарност за оказаното съдействие на:

Проф. Искрен Коцев, д.м.н., научен ръководител, Ръководител на Клиника по гастроентерология, хепатология и хранене към МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД -Варна

Проф. д-р Красимир Иванов, д.м.н. - Ректор на Медицински университет - Варна

Доц. Клара Докова, д.м. - Зам.-декан на Факултет „Обществено здравеопазване“

Доц. Мария Атанасова, д.м. - Клиника по гастроентерология, хепатология и хранене към МБАЛ „Св. Марина“ ЕАД -Варна

Доц. Петър Генов, д.м - Ръководител на Катедра по обща и клинична патология, съдебна медицина и деонтология, МУ - Варна

Д-р Виолина Калудова - главен асистент, Катедра по предклинични и клинични науки, МУ - Варна

Д-р Надежда Дюлгерова - Директор на МЦ „Надежда“

Д-р Преслава Димитрова - дентален специалист

Доц. Димитър Томов, д.ф.

Колегите от Клиника по гастроентерология, хепатология и хранене

Колегите от Катедра „Обща и клинична патология“

Г-жа Камелия Василева

Моята дъщеря